

Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Die Rolle des melanozytären Nävus
bei der histopathologischen Messung der Tumordicke
bei Nävus-assoziierten Melanomen
und seine prognostische Relevanz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ali, Jonas

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Yazdi

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. H.-C. Bösmüller

Tag der Disputation: 09.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	V
1 Einleitung	1
1.1 Melanozyten	1
1.2 Melanozytäre Tumoren der Haut	2
1.3 Melanozytäre Nävi.....	2
1.4 Malignes Melanom	5
1.4.1 Tumortypen nach der WHO-Klassifikation.....	5
1.4.2 Pathogenese.....	7
1.4.3 Epidemiologie.....	8
1.4.4 Risikofaktoren	9
1.4.5 Diagnostik.....	12
1.4.6 Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms.....	14
1.4.7 Therapie	17
1.4.8 Nachsorge.....	18
1.4.9 Prognose.....	18
1.5 Fragestellung.....	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Datengewinnung und Auswahl des Patientenkollektivs.....	22
2.2 Histopathologische Begutachtung	22
2.3 Exklusionskriterien.....	23
2.4 Erweiterung des Kollektivs	23
2.5 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Kollektiv.....	25
3.2 Demographie der Patienten mit Nävus-assoziierten Melanomen	26
3.3 Demographie der in die Studie eingeschlossenen Patienten (Patientenkollektiv)	26
3.4 Repräsentativität des Patientenkollektivs gegenüber der Grundgesamtheit.....	27
3.5 Tumordicke	30

3.6	T-Stadien	32
3.7	AJCC-Stadien bei Diagnosestellung.....	33
3.8	AJCC-Stadienwechsel im Nachsorgezeitraum.....	35
3.9	Erweitertes Kollektiv – AJCC-Stadienwechsel der Jahre 2008 bis 2012	38
3.10	AJCC-Stadienwechsel der Jahre 2002 bis 2012.....	39
4	Diskussion	42
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Abbildungsverzeichnis	58
8	Tabellenverzeichnis.....	59
9	Erklärungen zum Eigenanteil	61
10	Danksagung.....	62
11	Lebenslauf	63

Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee of Cancer
ALM	Akral-lentiginöses Melanom
ASR	Age-standardized Rates
CSD	cumulative sun-induced damage
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
HE	Hämatoxylin-Eosin
KMN	Kongenitaler melanozyärer Nävus
LK	Lymphknoten
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MC1-R	Melanocortin-1-Rezeptor
MM	Malignes Melanom
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NM	Noduläres Melanom
Non-CSD	Melanomas on sun-exposed skin without cumulative sun-induced damage
NZN	Nävuszellnävus (Melanozytärer Nävus)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Relatives Risiko

SHA	Sicherheitsabstand
SLN	Sentinel-Lymphknoten (sentinel lymph node)
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TD	Tumordicke
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Melanozyten

Melanozyten sind Zellen neuroektodermaler Herkunft. Sie immigrieren während der Embryogenese in die Haut und die Haarfollikel und in geringerem Ausmaß auch in die Schleimhäute, die Augen und das Gehirn. In der Haut liegen die Melanozyten vereinzelt zwischen den Keratinozyten des Stratum basale. Pro Quadratmillimeter menschlicher Haut finden sich circa 1500 Melanozyten, was einer Gesamtzahl von fast drei Milliarden Melanozyten in der Haut eines Menschen entspricht (Kanitakis, 2002). Melanozyten synthetisieren das Pigment Melanin, speichern es in Melanosomen und geben es über ihre dendritischen Ausläufer an die umliegenden Keratinozyten ab. Jeder Melanozyt versorgt so circa 36 Keratinozyten mit Melanin (Fitzpatrick and Breathnach, 1963). Die mit Melanin gefüllten Melanosomen lagern sich um den Zellkern der Keratinozyten und wandeln ankommende Strahlungsenergie von ultravioletter Strahlung in Wärmeenergie um, und schützen so die DNS der Keratinozyten, indem sie die Bildung von freien Radikalen reduzieren (Montagna and Carlisle, 1991, Powell et al., 2004). Beim Menschen gibt es zwei verschiedene Formen vom Melanin, das bräunlich-schwarze Eumelanin und das gelb-rötliche Phäomelanin. Die Gesamtanzahl und das Mischungsverhältnis dieser beiden Pigmente bestimmt die Haut- und Haarfarbe des Menschen (Hunt et al., 1995). Reguliert wird die Melaninsynthese über die Ausschüttung von Melanozyten-stimulierenden Hormonen (MSH), welche vor allem von der Adenohypophyse und von den umliegenden Keratinozyten ausgeschüttet werden (Yuan and Jin, 2017). MSH binden an Melanocortin-1-Rezeptoren (MC1-R), die auf Melanozyten exprimiert sind. Bei einer niedrigen MC1-R-Aktivität wird vor allem das gelb-rötliche Pigment Pheomelanin produziert, während bei einer hohen MC1-R-Aktivität v.a. das bräunlich-schwarze Eumelanin produziert wird (Valverde et al., 1995). Phäomelanin hat eine geringere Fähigkeit zur Abwehr von UV-Strahlung als Eumelanin und verstärkt zudem die UVA-induzierte Bildung von reaktiver

Sauerstoffspezies (ROS) (Wenczl et al., 1998). Der individuelle Pigmentphänotyp der Haut ergibt sich aus komplexen genetischen Vorgängen und wird durch Einfluss externer Faktoren, wie UV-Strahlung, die zu einer vermehrten MSH-Ausschüttung führt, moduliert (Brenner and Berking, 2010). Lichtmikroskopisch stellt sich der Zellkern von Melanozyten in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) kleiner und basophiler dar, als der Zellkern von Keratinozyten. Um den Zellkern zeigt sich ein klarer lichtdurchlässiger Saum, welcher als Artefakt durch Schrumpfen des Zytoplasmas während der Fixation des Gewebes entsteht.

1.2 Melanozytäre Tumoren der Haut

Melanozytäre Tumoren sind Ansammlungen von Melanozyten in der Haut. Man unterscheidet gutartige melanozytäre Nävi (NZN) vom bösartigen malignen Melanom.

1.3 Melanozytäre Nävi

Melanozytäre Nävi sind scharf begrenzte, bräunliche Makulae oder Plaques der Haut. Ein erwachsener, hellhäutiger Mensch hat circa 20 bis 30 melanozytäre Nävi (MacKie et al., 1985). Sie sind somit die häufigste gutartige Neubildung des erwachsenen, hellhäutigen Menschen (Hauschild et al., 2011). NZN selbst haben keinen eigenen Krankheitswert, sind für die Dermatologie aber trotzdem von großer Bedeutung, da mit steigender Anzahl melanozytärer Nävi ein erhöhtes Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln, assoziiert ist. Zudem entwickeln sich ca. 20-30 % der Melanome aus vorbestehenden melanozytären Nävi (Marks et al., 1990, Bevona et al., 2003). Des Weiteren muss im Rahmen der Hautkrebsvorsorge zielsicher zwischen gutartigen NZN und Melanomverdächtigen Läsionen unterscheiden werden.

Nach ihrem zeitlichen Auftreten werden melanozytäre Nävi in kongenitale, also angeborene NZN, und erworbene, also im Laufe des Lebens entstandene NZN unterteilt.

Erworbene melanozytäre Nävi

Erworbenen melanozytären Nävi sind Nävi, welche zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht sichtbar sind. Man unterscheidet diese weiter in gewöhnliche NZN und atypische NZN sowie einige seltene Sonderformen, wie zum Beispiel den Halo-Nävus, den blauen Nävus und den Spitz-Nävus.

Gewöhnliche melanozytäre Nävi

Sie sind die häufigsten Neubildungen des hellhäutigen Menschen und entstehen meist in den ersten beiden Lebensdekaden. Sie treten bevorzugt an den Extremitäten sowie dem Rumpf auf und nur selten an lichtgeschützten Körperstellen, sodass ein Zusammenhang mit Lichtexposition angenommen wird (Green et al., 1995, Bastian, 2014). Histologisch werden drei Subtypen unterschieden: Der Junctionsnävus, welcher sich in der Junctionszone zwischen Epidermis und Dermis befindet, der dermale Nävus, welcher rein dermal liegt, sowie der Compoundnävus, der sowohl eine junctionale als auch eine dermale Komponente besitzt (Bastian, 2014, Tronnier, 2005). Aktuelle immunhistochemische Studien zeigen, dass melanozytäre Nävi von Melanozyten eines Ursprungsklons ausgehen. In diesem führt eine BRAF-V600E-Mutation zu einer Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kaskade (MAPK) und einer Proliferation der mutierten Melanozyten (Yeh et al., 2013, Shain et al., 2015, Robinson et al., 1998). Nach einiger Zeit kommt es aus bisher noch nicht verstandenen Ursachen zu einem fast vollständigen Stopp der Proliferationsaktivität. Der NZN verweilt dann für mehrere Jahrzehnte in einem Wachstumsstillstand und bildet sich häufig im hohen Alter zurück (Bennett, 2003).

Atypische melanozytäre Nävi

Der atypische NZN (auch histologisch als dysplastischer Nävus bezeichnet) ist ein klinisch auffallend großer, in seiner Form stark variierender, melanozytärer Nävus. Er zeichnet sich im Gegensatz zu gewöhnlichen NZN durch eine unschärfere Begrenzung und oft mehreren Farbkomponenten aus. Er wird durch

makroskopische und histologische Kriterien definiert, und so vom gewöhnlichen NZN und vom malignen Melanom abgegrenzt (siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Klinische Kriterien für die Diagnose eines atypischen melanozytären Nävus und die ABCD-Regel für die klinische Diagnose eines malignen Melanoms (Hauschild et al., 2011)

Regel	Atypischer NZN	Malignes Melanom
A	Symmetrie des Aufbaus	Asymmetrie des Aufbaus
B	Begrenzung scharf	Begrenzung unscharf
C	Colorit hell- bis dunkelbraun	Colorit auffällig inhomogen oder schwarz
D	Durchmesser > 5 mm	Durchmesser > 6 mm

Tabelle 2: Histologische Kriterien für die Diagnose eines atypischen (dysplastischen) melanozytären Nävus (Hauschild et al., 2011)

Architektonische Kriterien
- Unregelmäßige Nestbildung im Bereich der Junktionszone
- Horizontal anastomosierende junktionale Nester (Bridging)
- Beginnende Durchwanderung von Einzelzelementen oder Nestern durch die Epidermis
- Lamelläre oder konzentrische Fibroplasie (z.T. mit Gefäßvermehrung)
- Ausbildung einer Schulter (epitheloide Melanozyten im Randbereich von Compoundnävi)
Kriterien auf zellulärer Ebene
- Vorkommen atypischer Melanozyten
- Kernpolymorphie
- Verschiebung der Kern-Plasma-Relation

Kongenitale melanozytäre Nävi (KMN)

Sie bestehen bereits bei Geburt oder entwickeln sich innerhalb der ersten Lebensmonate. Man kategorisiert die KMN abhängig von ihrem maximalen Durchmesser, den sie im Erwachsenenalter erreichen in vier Gruppen (Krengel et al., 2013):

- Small: unter 1,5 cm
- Medium: 1,5 – 20 cm
- Large: 20 – 40 cm
- Giant: über 40 cm

KMN bis 10 cm Durchmesser kommen bei circa 1 bis 3 % der Neugeborenen vor (Kanada et al., 2012), größere NZN mit einem Durchmesser über 10 cm treten bei einem von 20.000 Neugeborenen auf (Castilla et al., 1981). Im Gegensatz zu den erworbenen NZN, die meist eine BRAF-Mutation aufweisen, lässt sich bei KMN in über 80 % eine NRAS-Mutation nachweisen (Bauer et al., 2007).

1.4 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor mit hoher Tendenz zur Metastasierung. Es macht im Gegensatz zum Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom nur 10 bis 15 % der bösartigen Hauttumoren aus, hat aber durch eine frühe Metastasierung die höchste Mortalität. Meist tritt es als stark pigmentierte, unscharf begrenzte Makula, Plaque oder Knoten der Haut auf. Seltener manifestiert es sich als pigmentarmes, amelanotisches Melanom oder an untypischen Lokalisationen wie der Aderhaut des Auges, den Schleimhäuten oder den Hirnhäuten.

1.4.1 Tumortypen nach der WHO-Klassifikation

Klinisch-histologisch wird das maligne Melanom in vier Hauptformen unterteilt: Superfiziell spreitendes Melanom, Noduläres Melanom, Lentigo-maligna Melanom und Akral-lentiginöses Melanom. Zusätzlich zu diesen vier Hauptformen gibt es nicht-klassifizierbare Melanome sowie seltenere Formen wie das amelanotische Melanom, das Melanom der Schleimhaut und das okkuläre Melanom (siehe Tabelle 3).

Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Das SSM ist der am häufigsten vorkommende Melanomtyp. Seinen Namen trägt es wegen des primär horizontalen Wachstumsmusters, wodurch es sich klinisch als unregelmäßig pigmentierte, unregelmäßig begrenzte Makula oder flache Plaque manifestiert, bevor es sekundär in die vertikale Ebene wächst und knotige Anteile bildet. Aufgrund des zunächst horizontalen Wachstums metastasiert das SSM relativ spät und hat im Vergleich zum nodulären Melanom eine günstigere Prognose.

Noduläres Melanom (NM)

Das NM manifestiert sich meist als braune oder schwarze Papel oder Knoten mit glatter oder ulzerierter Oberfläche. Es neigt zu einem frühen vertikalen Wachstum in die Tiefe und damit zu einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung mit daraus resultierender ungünstiger Prognose.

Lentigo-maligna-Melanom (LMM)

Das LMM entsteht aus seiner in situ Vorstufe, der Lentigo maligna. Es wächst ähnlich wie das SSM lange Zeit horizontal und erst nach vielen Jahren vertikal in die Tiefe und hat dadurch eine relativ gute Prognose. Es tritt vor allem in chronisch sonnenexponierten Hautarealen wie dem Gesicht älterer Menschen auf.

Akral-lentiginöses Melanom (ALM)

ALM sind an den Handinnenflächen und Fußsohlen, an Fingern und Zehen oder auch subungual lokalisiert. Es ähnelt im klinischen Erscheinungsbild dem LMM, wächst jedoch deutlich schneller und aggressiver. Während es in Europa selten vorkommt, ist es der häufigste Melanomtyp bei dunkelhäutigen Menschen (Bellows et al., 2001). Das ALM wird oft fehldiagnostiziert und hat durch die daraus resultierende späte Behandlung eine schlechte Prognose.

Tabelle 3: Klinisch-histopathologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 – 1995 (n = 30.015) (Garbe et al., 1995)

Tumortyp nach WHO-Klassifikation	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	57,4 %	51 Jahre
Noduläres Melanom	21,4 %	56 Jahre
Lentigo-maligna Melanom	8,8 %	68 Jahre
Akral-lentiginöses Melanom	4,0 %	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	3,5 %	54 Jahre
Sonstige	4,9 %	54 Jahre

1.4.2 Pathogenese

Im Jahr 1984 veröffentlichte Clark (Clark et al., 1984) eine Theorie zur Entstehung von malignen Melanomen als einen Prozess, der fünf Stufen durchläuft, die er wie folgt beschreibt:

1. Common acquired melanocytic nevi
2. Melanocytic nevi with persistent lentiginous melanocytic hyperplasia
3. Melanocytic nevi with persistent lentiginous melanocytic hyperplasia and melanocytic nuclear atypia
4. Radial growth phase of melanoma
5. Vertical growth phase of melanoma

Ackerman und Mihara zweifelten diese Theorie von Clark ein Jahr später an (Ackerman and Mihara, 1985). Sie erkannten zwar an, dass es vereinzelt Fälle gäbe, in denen ein Melanom aus einem vor-existierenden NZN entstanden ist, postulierten aber, dass diese Fälle Ausnahmen seien. Ihrer Meinung nach entstehe der Großteil der Melanome *de novo* ohne Vorläuferläsion. Die Ergebnisse ihrer Kollegen, die einen NZN-Assoziation in 20 bis 40% der Fälle feststellten, erklärten sie dadurch, dass diese die frühen Veränderungen des Melanoma in situ als verschiedene Stadien eines dysplastischen NZN fehlinterpretieren würden. Diese Veränderungen des Melanoms seien häufig am Rande des Tumors zu finden und repräsentieren eine Phase der fortlaufenden Entwicklung des Melanoms. In den darauffolgenden Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen melanozytären Nävi und Melanomen untersuchten. Die Ergebnisse zeigen eine Bandbreite von 4 bis 72 %, in denen Nävusanteile histologisch in Melanomen nachgewiesen werden konnten (Stolz et al., 1989, Marks et al., 1990, Hastrup et al., 1991, Ackerman and Mihara, 1985, Couperus and Rucker, 1954, Ackerman, 1948). Mehr als 30 Jahre nach der Kontroverse zwischen Clark und Ackerman um den Entstehungsmechanismus von Melanomen ist bekannt, dass es viele verschiedene Melanomtypen gibt, die mit unterschiedlichen Vorläuferläsionen assoziiert sind und durch unterschiedliche Entwicklungsmechanismen entstehen.

Bastian erstellte 2014 auf Grundlage der aktuellen Erkenntnisse eine neue Taxonomie der Melanome mit neun unterschiedlichen Melanomtypen (Bastian, 2014). Die Melanomtypen dieser Taxonomie mit der höchsten Inzidenz sind Melanome auf chronisch sonnengeschädigter Haut (CSD) und Melanome auf nicht sonnengeschädigter Haut (NON-CSD). CSD entstehen typischerweise auf dem Kopf, dem Nacken und den Streckseiten der distalen Extremitäten von älteren Menschen (> 55 Jahren) und sind stark assoziiert mit NF1-, NRAS-, BRAF-NonV600E- oder KIT-Mutationen (Shain and Bastian, 2016, Bastian, 2014). Non-CSD entstehen im Gegensatz dazu eher in sporadisch sonnenexponierten Arealen wie dem Körperstamm und den proximalen Extremitäten von jüngeren Menschen (< 55 Jahren) und sind stark assoziiert mit BRAF-V600E Mutationen (Bastian, 2014, Shain and Bastian, 2016). Diese Melanome zeigen zudem eine signifikant häufigere Assoziation mit einem vorbestehenden melanozytären Nävus (Purdue et al., 2005).

1.4.3 Epidemiologie

Im Jahr 2012 sind weltweit circa 232.130 Menschen neu an einem Melanom erkrankt. Dies entspricht 1,7 % aller neu aufgetretenen bösartigen Tumoren (ohne Berücksichtigung des nicht-melanozytären Hautkrebses) und einer Inzidenz von 3,3 pro 100.000. Damit stand das Melanom an 18. Stelle der häufigsten bösartigen Tumoren weltweit (Ervik et al, 2016). Die Inzidenz unterliegt starken geographischen Unterschieden. Am häufigsten kommt das Melanom in Australien vor. Dort kam es im Jahr 2012 zu 12.265 Neuerkrankungen, was einer Inzidenz von 53,5 pro 100.000 entspricht. Mit ca. 100.442 Neuerkrankungen im Jahr 2012 und einer Inzidenz von 13,5 pro 100.000 liegt Europa im weltweiten Mittelfeld. Das Melanom ist damit der neunthäufigste bösartige Tumor in Europa (Ervik et al, 2016).

In Deutschland wurden im Jahr 2012 ca. 16.884 Melanome neu diagnostiziert, einer Inzidenz von 20,6 pro 100.000 entsprechend. Das Melanom war damit 2012 der siebthäufigste bösartige Tumor in Deutschland (Ervik et al, 2016). In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz rapide gestiegen. So betrug die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 1990 in Europa ca. 27.961 und in Deutschland

ca. 7253 (Black et al., 1997). Die Inzidenz hat sich somit in den letzten 20 Jahren mehr als verdoppelt.

Ob die Ursache für diesen starken Inzidenzanstieg durch eine reelle Steigerung der Neuerkrankungen oder durch ein verbessertes Screening und Meldesystems sowie einer Anpassung der histologischen Melanomkriterien bedingt ist, wird kontrovers diskutiert (Higgins et al., 2015). Im Gegensatz zur stark steigenden Inzidenz ist die Mortalität des Melanoms in den letzten Jahrzehnten nur leicht angestiegen (Mortalität (ASR) 1998 : 1,9/ 100.000, 2013: 2,3/100.000) (Katalinic et al., 2015).

1.4.4 Risikofaktoren

Für die Entstehung eines Melanoms gibt es eine Reihe genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren.

Anzahl der melanozytären Nävi

Menschen mit einer hohen Anzahl an NZN haben ein erhöhtes Risiko an einem Melanom zu erkranken. In einer 2005 veröffentlichten Metaanalyse von Gandini wurden 46 Studien ausgewertet und das relative Risiko (RR) für Personen mit vielen sowohl gewöhnlichen als auch atypischen NZN gegenüber Personen mit keinen oder wenigen NZN untersucht. Das Ergebnis war eindeutig: Je mehr NZN eine Person aufwies, desto höher war das RR ein Melanom zu entwickeln. Bei den gewöhnlichen NZN dienten Personen mit maximal 15 NZN als Vergleichsgruppe. Für Personen mit 16 bis 40 gewöhnlichen NZN ergab sich ein RR von 1,47, für Patienten mit 41 bis 60 gewöhnlichen NZN ein RR von 2,24, für Patienten mit 61 bis 80 gewöhnlichen NZN ein RR von 3,25, für Patienten mit 81 – 100 gewöhnlichen NZN ein RR von 4,74 und für Patienten mit 101 – 120 NZN ergab sich das höchste RR von 6,89 (Gandini et al., 2005a).

Bei den atypischen NZN wurden Personen ohne atypische NZN als Vergleichsgruppe genommen. Für Personen mit einem atypischen NZN ergab sich ein RR von 1,45, bei Personen mit zwei atypischen NZN ein RR von 2,10, bei Personen mit drei atypischen NZN ein RR von 3,03, bei Personen mit vier

atypischen NZN ein RR von 4,39 und bei Personen mit fünf atypischen NZN das höchste RR von 6,36 (Gandini et al., 2005a).

Augen- und Haarfarbe, Hauttyp und MC1-Rezeptor-Gen

In weiteren Metaanalysen derselben Arbeitsgruppe wurde auch das RR für die Entstehung eines Melanoms von unterschiedlichen Augen- und Haarfarben, sowie das RR der verschiedenen Hauttypen nach Fitzpatrick untersucht. Die Auswertung von 37 Studien zur Thematik Augenfarbe zeigte, dass Menschen mit blauen Augen ein 1,47-mal so hohes Risiko haben, ein Melanom zu entwickeln als Menschen mit dunkel Augen. Für Menschen mit grünen Augen ergab sich ein RR von 1,61 gegenüber dunklen Augen (Gandini et al., 2005c).

Zur Thematik Haarfarbe wurde 45 Studien ausgewertet und das RR verschiedener Haarfarben im Vergleich zu Menschen mit dunkelbraunen oder schwarzen Haaren ermittelt. Für Menschen mit roter Haarfarbe ergab sich ein RR von 3,64 und für blonde Menschen ein RR von 1,96 (Gandini et al., 2005c). Zum Einfluss des Hauttyps nach Fitzpatrick wurden 29 Fall-Kontroll-Studien ausgewertet und gezeigt, dass auch dieser ein wichtiger Risikofaktor für das Melanom ist. Im Vergleich zum Hauttyp IV, dem dunkelsten Hauttyp, beträgt das RR der helleren Hauttypen I, II und III 2,09, 1,87 und 1,77 (Gandini et al., 2005c). Das größte Risiko für die Entwicklung eines Melanoms haben Menschen mit dem Phänotyp „helle Augen, rote Haarfarbe, sehr helle Haut, fehlender Fähigkeit zur Bräunung der Haut sowie der Neigung zu Sommersprossen“. Dieser Phänotyp ist zu einem großen Teil durch eine loss-of-function-Mutation im Melanocortin-1-R-Gen bedingt. (Box et al., 1997). Es zeigte sich aber, dass auch Menschen mit MC1-R-Polymorphismen und einem dunkleren Phänotyp ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Menschen mit MC1-R-Wildtyp haben (Palmer et al., 2000, Landi et al., 2005). Variationen im MC1-R-Gen scheinen also unabhängig vom Pigmentphänotyp ein Risikofaktor für das Auftreten von Melanomen zu sein. In weiteren Studien konnte zudem die Assoziation von BRAF-Mutation-positiven Melanomen mit MC1-R-Polymorphismen aufgezeigt werden (Landi et al., 2006, Fagnoli et al., 2008).

Familiäre Häufung

Laut einer Metaanalyse aus 14 Fall-Kontroll-Studien besteht ein 1,74-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Melanoms, wenn bei einem Verwandten ersten Grades ein Melanom diagnostiziert wurde (Gandini et al., 2005c). Gründe könnten darin liegen, dass zum einen Familienmitglieder häufig einen ähnlich anfälligen Hauttyp und ähnliche Freizeitgewohnheiten mit intensiver Sonnenbelastung haben. Zum anderen spielen auch bestimmte Genmutationen eine wichtige Rolle. 1994 wurde das erste und bis zum aktuellen Zeitpunkt wichtigste high-risk-Melanom-Gen CDKN2A identifiziert, welches unter anderem das Protein p16 codiert und eine wichtige Rolle in der G1-Phase des Zellzyklus spielt (Debniak, 2004, Hussussian et al., 1994).

UV-Strahlung

Als wichtigster umweltbedingter Risikofaktor für die Entstehung eines Melanoms gilt die UV-Strahlung. Dieser Zusammenhang wurde bereits vor hundert Jahren beobachtet, als man die Melanomhäufigkeit von Europäern, die nach Australien ausgewandert sind, mit der ihrer zurückgebliebenen Verwandten verglich (Giles et al., 1988). In den letzten Jahrzehnten wurden viele Studien durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen UV-Strahlung und Melanomentstehung besser zu verstehen. Während Nicht-Melanom-Hauttumoren mit kumulativer UV-Exposition assoziiert sind und am häufigsten in maximal sonnenexponierten Hautbereichen wie dem Gesicht, den Handrücken und den Unterarmstreckseiten auftreten, scheint der Zusammenhang beim Melanom komplexer zu sein. In einer großen Metaanalyse von Gandini 2005 zeigte sich, dass eine hohe intermittierende UV-Exposition sowie eine Sonnenbrandanamnese unabhängige Risikofaktoren für das Melanom darstellen, wohingegen der chronischen UV-Exposition ein neutraler oder sogar protektiver Effekt attribuiert wurde (Elwood et al., 1985, Gandini et al., 2005b). Zudem scheint das Lebensalter bei erfolgter UV-Exposition bedeutsam zu sein. In einer Studie von Wu aus dem Jahr 2014 wiesen Personen, die im Alter zwischen 15 und 20 Jahren fünf oder mehr Sonnenbrände mit Blasenbildung hatten gegenüber Personen, die in diesem Zeitraum keine Sonnenbrände hatten, ein RR von 1,68 auf (Wu et al., 2014). Die Tatsache, dass

gewöhnliche NZN und Melanome oft an intermittierend sonnenexponierten Hautarealen und nur selten an lichtgeschützten Arealen auftreten suggeriert, dass auch die BRAF-V600E-Mutation, die in mehr als 60% aller Melanome und ca. 80 % aller gewöhnlichen NZN vorkommt, durch UV-Strahlung ausgelöst wird (Davies et al., 2002, Pollock et al., 2003, Thomas et al., 2006). Tatsächlich resultiert sie aber aus einer T -> A Transversion, die keiner typischen UV-Signatur entspricht. Es ist daher aktuell noch unklar über welchen Mechanismus die BRAF-V600E Mutation ausgelöst wird und welche Rolle UV-Strahlung dabei spielt, eine indirekte Mutation durch UV-induzierte reaktive Sauerstoffspezies wird diskutiert (Shain and Bastian, 2016).

1.4.5 Diagnostik

Klinische Diagnostik

Da das maligne Melanom früh metastasiert und im metastasierten Stadium eine schlechte Prognose aufweist, ist eine frühe Diagnosestellung prognostisch entscheidend. Klinisch kann der Melanomverdacht durch Inspektion von verdächtigen Pigmentmalen gestellt werden. Die prominenteste klinische Einschätzung erfolgt nach der ABCDE-Regel. Die verdächtige Läsion wird dabei auf die fünf Kriterien **A**symmetrie, **B**egrenzung, **C**olorit, **D**urchmesser, **E**rhabenheit/**E**ntwicklung hin untersucht. Seit Juli 2008 wird in Deutschland durch die Krankenkassen ein Hautkrebs-Screening in Form einer standardisierten Ganzkörperuntersuchung im Zwei-Jahres-Intervall für Personen über 35 Jahren übernommen. Das Screening findet durch einen qualifizierten Arzt, der an einer speziellen Fortbildung zur Früherkennung von Hautkrebs teilgenommen hat, mit bloßem Auge an der vollständig entkleideten Person statt (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Trotz eines Anstieges der Inzidenz des Melanoms um 28 % (2003/4 zu 2010/11) durch das Hautkrebs-Screening, kam es nicht zu einer gleichzeitigen Senkung der Mortalität (Katalinic et al., 2015), sodass der Nutzen derzeit diskutiert wird (Katalinic et al., 2015). Zusätzlich zum Hautkrebs-Screening wird empfohlen, dass jede Person eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Haut durchführt und sich mit verdächtigen Läsionen an

einen Arzt wendet. Der Untersucher kann bei verdächtigen Hautläsionen die Dermatoskopie zur genaueren Beurteilung hinzuziehen. Ein Dermatoskop vergrößert die Läsion und leuchtet sie mithilfe einer Lichtquelle aus, was eine genauere Evaluation der Läsion zulässt, die zu einer signifikant höheren Treffsicherheit führt (Kittler et al., 2002).

Histopathologische Diagnostik

Der Goldstandard in der Melanomdiagnostik ist die histopathologische Beurteilung nach Exzision der klinisch verdächtigen Läsion. Der histopathologische Befund soll laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ vom Juli 2018 (Eigentler et al., 2017) das histologische Staging (T) nach der aktuellen TNM-Klassifikation und wenn möglich die Bestimmung des Tumortyps nach der WHO-Klassifikation enthalten. Wichtigstes histopathologisches Kriterium für die Prognoseeinschätzung ist die Tiefenausdehnung des Tumors. Im Jahr 1969 veröffentlichte der US-amerikanische Pathologe Wallace H. Clark Jr. ein histopathologisches System, um die Tumoreindringtiefe zu beschreiben (siehe Tabelle 4). Er unterscheidet abhängig von der Invasion der Tumortiefe fünf Level (Clark et al., 1969).

Tabelle 4: Einteilung der Level nach Clark (Clark et al., 1969)

Level I	Melanomzellen befinden sich nur in der Epidermis, d.h. oberhalb der Basalmembran (Melanoma in situ)
Level II	Melanomzellen durchbrechen die Basalmembran und dringen vereinzelt in die papilläre Dermis
Level III	Invasion der Melanomzellen ins Stratum papillare
Level IV	Invasion der Melanomzellen in die retikuläre Dermis
Level V	Invasion der Melanomzellen ins subkutane Fettgewebe

Im Jahr 1970 führte der US-amerikanische Chirurg Alexander Breslow den Breslow-Index ein (Breslow, 1970). Dieser beschreibt die maximale Tumordicke in Millimetern ausgehend vom Stratum granulosum der Epidermis bis zur tiefsten Tumorzelle. Die Eindringtiefe gilt heute weltweit als prognostisch aussagekräftigstes Kriterium (MacKie, 2000).

1.4.6 Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Zur Durchführung einer stadiengerechten Therapie und Prognoseeinschätzung ist die Klassifikation des Melanoms anhand prognostischer Parameter in verschiedene Tumorstadien erforderlich. Die achte Edition der TNM-Klassifikation der American Joint Committee of Cancer (AJCC) ist Ende 2016 erschienen und trat offiziell im Jahr 2018 in Kraft (siehe Tabelle 5 bis 8).

Tabelle 5: T-Klassifikation des Primärtumors bei malignen Melanomen (Gershenwald et al., 2017)

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzerationsstatus
Tx	Nicht bestimmbar	-
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor	-
Tis	Melanoma in situ	-
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder unspezifisch
T1a	< 0,8 mm	Ohne Ulzerationen
T1b	< 0,8 mm 0,8 – 1 mm	Mit Ulzerationen Mit oder ohne Ulzerationen
T2	> 1 – 2 mm	Unbekannt oder unspezifisch
T2a	> 1 – 2 mm	Ohne Ulzerationen
T2b	> 1 – 2 mm	Mit Ulzerationen
T3	> 2 – 4 mm	Unbekannt oder unspezifisch
T3a	> 2 – 4 mm	Ohne Ulzerationen
T3b	> 2 – 4 mm	Mit Ulzerationen
T4	> 4 mm	Unbekannt oder unspezifisch
T4a	> 4 mm	Ohne Ulzerationen
T4b	> 4 mm	Mit Ulzerationen

Tabelle 6: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (Gershenwald et al., 2017)

N-Klassifikation	Zahl metastatisch-befallener Lymphknoten	Vorhandensein von in-transit-, Satelliten- und/oder Mikro-metastasen
N0	keine	Nein
N1	1 LK oder 1 in-Transit-, Satelliten- oder Mikrometastasen	
N1a	1 klinisch okkulte LK-Metastase	Nein
N1b	1 klinische LK-Metastase	Nein
N1c	Kein regionaler LK-Befall	Ja
N2	2 oder 3 befallene LK oder in-Transit-, Satelliten und/oder Mikrometastasen mit einer LK-Metastase	
N2a	2 oder 3 klinisch okkulte LK-Metastasen	Nein
N2b	2 oder 3 Metastasen, davon mind. eine klinische Metastase	Nein
N2c	Eine klinisch okkulte oder klinische Metastase	Ja
N3	4 oder mehr befallene LK oder in-Transit-, Satelliten- und/oder Mikrometastasen mit 2 oder mehr befallenen LK oder jede Anzahl von verbackenen LK mit oder ohne in-Transit-, Satelliten- und/oder Mikrometastasen	
N3a	4 oder mehr klinisch okkulte Metastasen	Nein
N3b	4 oder mehr LK-Metastasen, wovon mindestens eine klinisch nachgewiesen wurde oder Vorhandensein von verbackenen LK	Nein
N3c	Zwei oder mehr klinisch okkulte oder klinisch nachgewiesene LK-Metastasen und/oder Vorhandensein von verbackenen LK	Ja

Tabelle 7: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (Gershenwald et al., 2017)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastase	LDH-Level
M0	Kein Nachweis einer Fernmetastase	-
M1	Nachweis einer Fernmetastase	-
M1a	Fernmetastase in Haut, Weichteilgewebe inkl. Muskel und/oder nicht-regionalem LK	Nicht bestimmt o. unspezifisch
M1a(0)		Nicht erhöht
M1a(1)		Erhöht
M1b	Fernmetastase in Lunge mit oder ohne Befall wie in M1a	Nicht bestimmt o. unspezifisch
M1b(0)		Nicht erhöht
M1b(1)		Erhöht
M1c	Fernmetastase jeder Lokalisation außer ZNS mit oder ohne Befall wie in M1a oder M1b	Nicht bestimmt o. unspezifisch
M1c(0)		Nicht erhöht
M1c(1)		Erhöht
M1d	Fernmetastase im ZNS mit oder ohne Befall wie in M1a, M1b oder M1c	Nicht bestimmt o. unspezifisch
M1d(0)		Nicht erhöht
M1d(1)		Erhöht

Tabelle 8: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms (Gershenwald et al., 2017)

Stadium	T-Klasse	N-Klasse	M-Klasse
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a-T2a	N1a o. N2a	M0
IIIB	T1a-T2a	N1b/N1c o. N2b	M0
IIIB	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIB	T0	N1b/N1c	M0
IIIC	T1a-T3a	N2c/N3c	M0
IIIC	T3b/T4a	Jedes N ab N1	M0
IIIC	T4b	N1a-N2c	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
IIID	T4b	N3a-N3c	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.4.7 Therapie

Therapie des Primärtumors

Laut S3-Leitlinie soll eine Melanom-verdächtige Läsion mit einem lateralen Sicherheitsabstand (SHA) von 1-2 mm und in der Tiefe bis in das subkutane Fettgewebe exzidiert werden und zur Begutachtung in die Histopathologie geschickt werden. Bestätigt sich histopathologisch der Verdacht eines Melanoms, sollte eine Nachexzision erfolgen. Bei In-situ-Melanomen erfolgt die Nachexzision mit einem seitlichen SHA von 5 mm, bei einer Tumordicke bis 2 mm mit einem SHA von 1 cm, und bei einer Tumordicke über 2 mm mit einem SHA von 2 cm. Die Exzision zur Tiefe sollte bis zur Faszie erfolgen. Maligne Melanome an speziellen anatomischen Lokalisationen wie dem Gesicht, den Ohren, Fingern, und Zehen können mit Hilfe der mikrographisch kontrollierten Chirurgie mit einem reduzierten SHA reseziert werden. Sollte eine R0-Resektion nicht möglich sein, oder zu einem unakzeptablen Funktionsverlust führen, können andere Therapiemodalitäten wie Radiotherapie, Kryochirurgie und/oder Hyperthermie mit dem Ziel einer lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden (Eigentler et al., 2017).

Therapie bei Fernmetastasierung

Auch bei Patienten mit Fernmetastasen wird stets eine operative R0-Resektion angestrebt (Eigentler et al., 2017). Neben der chirurgischen Therapie stehen beim fernmetastasierenden Melanom die medikamentöse Therapie und die Radiotherapie zur Verfügung. Die medikamentöse Therapie des metastasierten Melanoms hat sich innerhalb der letzten Jahre revolutioniert. Während früher beim metastasierten Melanom weder Chemotherapie noch Radiatio die Prognose deutlich verbesserten, führen zwei neue Therapieansätze, nämlich die Blockade der Serin/Threonin-selektiven Proteinkinasen BRAF und MEK sowie die Aktivierung einer Melanom-spezifischen Immunantwort durch Blockade der immunregulatorischen Rezeptoren CTLA4 und PD-1 zu einer deutlichen Besserung des Outcomes. Dank dieser Modalitäten erleben viele Patienten heute eine partielle oder komplette Remission über mehrere Jahre.

1.4.8 Nachsorge

Laut aktueller S3-Leitlinie zur Prävention von Hautkrebs sollte eine risikoadaptierte Nachsorge von Melanompatienten über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Die Nachsorge sollte stadienunabhängig eine körperliche Untersuchung umfassen, ab Stadium IB zusätzlich eine lokoregionale Lymphknoten-Sonographie und die Bestimmung des Tumormarkers S100B und ab Stadium IIC eine Schnittbildgebung.

1.4.9 Prognose

Circa 90 % aller Melanome werden als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung diagnostiziert (Garbe and Orfanos, 1992). Die 10-Jahres-Überlebensrate dieser Melanome reicht von 97 % im Stadium Ia bis 39 % im Stadium IIc (Balch et al., 2009).

Der wichtigste prognostische Faktor des nicht-metastasierten Melanoms ist die Tumoreindringtiefe nach Breslow (Balch et al., 2009):

Tumoreindringtiefe in mm	10-Jahre Überlebensrate
< 1 mm	92%
1,01 – 2,00 mm	80%
2,01 – 4,00 mm	63%
> 4 mm	50%

Weitere wichtige Faktoren, die die Prognose ungünstig beeinflussen sind:

- Vorhandensein von Ulzeration (Balch et al., 2009)
- eine hohe Mitoserate im Primärtumor (Thompson et al., 2011)
- weibliches Geschlecht (Garbe and Orfanos, 1992)
- die Lokalisation des Tumors (Schuchter et al., 1996)

Beim regional metastasierten Melanom reichte die 5-Jahres-Überlebensrate vor Einführung der zielgerichteten Therapie und Immuntherapie abhängig vom Ausmaß der Metastasierung von 70 % für Patienten mit T1-4N1aM0 bis 39 % bei T1-4N3M0 (Balch et al., 2009).

Bei Patienten mit Fernmetastasen variierten die 1-Jahres-Überlebensraten vor Einführung der zielgerichteten Therapie und Immuntherapie abhängig von der Lokalisation der Metastase. Sie lagen bei Fernmetastasen in der Haut, im subkutanen Gewebe oder fernen Lymphknoten bei ca. 62 %, bei Lungenmetastasen bei ca. 53 % und bei Fernmetastasen in anderen Organen bei bis zu 33 % (Balch et al., 2009). Diese Überlebensraten verbesserten sich in den letzten Jahren durch die Einführung der zielgerichteten Therapie und Immuntherapie drastisch und werden sich vermutlich in den nächsten Jahren weiter verbessern.

1.5 Fragestellung

Die Bestimmung der Tumordicke nach Breslow spielt bei der histopathologischen Begutachtung von malignen Melanomen eine wichtige Rolle, da sie als prognostisch aussagekräftiges Kriterium gilt. Abhängig von der Eindringtiefe des Melanoms in die Tiefe, entscheidet sich das Ausmaß der weiteren Diagnostik im Rahmen der Stadieneinteilung sowie der Sicherheitsabstand im Rahmen der Nachexzision.

Während die meisten malignen Melanome *de novo* aus der klinisch unauffälligen Haut entstehen, entwickelt sich ein Teil der malignen Melanome aus vorbestehenden NZN. Histopathologisch zeigt sich die Assoziation von Melanom und NZN durch das Vorhandensein sowohl eines Melanoms als auch eines melanozytären Nävus im histopathologischen Schnitt. Bei Nävus-assoziierten Melanomen ist die eindeutige Abgrenzung zwischen Melanom und NZN oft schwierig, da es einerseits gutartige Melanozyten gibt, die histologisch Melanomzellen sehr ähnlich sind, und andererseits Melanome gutartige Melanozyten imitieren können. Die Bestimmung der Tumordicke nach Breslow gestaltet sich daher nicht selten problematisch. Oft müssen zusätzlich zur Hämatoxylin-Eosin-Färbung aufwendige Spezialfärbungen mit immunhistochemischen Markern angefertigt werden, um die Unterscheidung zwischen Nävuszellen und Melanomzellen zu erleichtern. Leider ist aber auch dies oft nicht zielführend. Die aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ empfiehlt: *„Bei der Bestimmung der Tumordicke nach Breslow werden assoziierte Anteile eines melanozytären Nävus nicht mitberücksichtigt, jedoch kann eine sichere Abgrenzung eines Nävusanteils von einem Melanomanteil im Einzelfall schwierig sein. Im Befundbericht sollte klar ausgedrückt werden, wie die Tumordicke in einem Nävus-assoziierten Melanom bestimmt wurde“* (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des NZN bei Nävus-assoziierten Melanomen genauer zu beleuchten. Hierzu wurde, im Gegensatz zur in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ empfohlenen Methode zur

Bestimmung der Tumordicke, der melanozytäre Nävus nicht exkludiert, sondern in die Messung miteinbezogen. Anhand der sich daraus ergebenden, größeren Tumordicken wurde retrospektiv die prognostische Relevanz des Messverfahrens untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Datengewinnung und Auswahl des Patientenkollektivs

Für unsere retrospektive Studie wurden aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft alle malignen Melanome, die im Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2007 am Zentrum für Dermatologische Onkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen erfasst wurden, ermittelt (Ethikvotum: 670/2018BO2). Diese Daten wurden hinsichtlich des Kriteriums „Vorhandensein von melanozytärem Nävus im histopathologischen Melanompräparat“ gefiltert. Folgende für die Studie relevante Daten der Nävus-assoziierten Melanome wurden aus dem Zentralregister erfasst:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Tumordicke in Millimeter
- T-Stadium
- AJCC-Stadium bei Diagnosestellung
- Letztes vermerktes AJCC-Stadium
- Tumortyp nach WHO-Klassifikation
- Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie
- Histologienummer

Anhand der Histologienummern wurden die histopathologischen Schnittpräparate der malignen Melanome, die in der Abteilung für Histopathologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen archiviert wurden, herausgesucht.

2.2 Histopathologische Begutachtung

Diese Schnittpräparate wurden mit einem Olympus BX40 Lichtmikroskop erneut histopathologisch untersucht. Hierbei wurde die Tumordicke nicht nach der

üblichen Methode nach Breslow, von der obersten Schicht des Stratum granulosum bis zur letzten Melanomzelle gemessen, sondern bis zur letzten melanozytären Zelle, unabhängig davon, ob es sich bei dieser Zelle morphologisch um eine Melanom- oder Nävus-Zelle handelte. Der NZN wurde also nicht wie sonst üblich exkludiert, sondern bezüglich der Tumordicke inkludiert.

Die Eindringtiefe der Nävus-assoziierten Melanome inklusive der NZN wurde nach der aktuellen TNM-Klassifikation der 2016 American Joint Committee of Cancer (AJCC) in die vier Prognosestadien (T1: $\leq 1,00$ mm, T2: 1,01 – 2,00 mm, T3: 2,01 – 4,00 mm, T4: $> 4,00$ mm) eingeteilt.

2.3 Exklusionskriterien

In der Histopathologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen werden auch Proben von Melanomen untersucht, die nicht in der Universitäts-Hautklinik exzidiert wurden. Von diesen ist häufig lediglich ein Belegschnitt archiviert. Dieser ist in einigen Fällen bezüglich der Tumordicke nicht repräsentativ, da die Ursprungstumordicke anhand eines anderen Schnittes ermittelt wurde. Hier war die Eindringtiefe der Melanome inklusive der NZN geringer, als die Eindringtiefe der Melanome ohne NZN im histopathologischen Befund. Diese Fälle wurden aus der Studie ausgeschlossen, da der vorliegende Schnitt den Tumor nicht repräsentativ darstellte.

2.4 Erweiterung des Kollektivs

Im Verlauf der Studie wurde aufgrund der Ergebnisse das Patientenkollektiv um die Patienten erweitert, bei denen in den Jahren vom 1. Januar 2008 bis zum 31. Dezember 2012 ein Nävus-assoziiertes Melanom diagnostiziert wurde und im Nachsorge-Verlauf ein Wechsel im AJCC-Stadium stattgefunden hat. Auch bei diesen Patienten wurden die Schnittpräparate wie oben beschrieben erneut histopathologisch untersucht und die Tumordicke inklusive des NZN gemessen.

2.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurden die statistischen Funktionen von Microsoft Excel 2016 verwendet. Für alle verwendeten statistischen Testverfahren wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt, dies entspricht einem Z-Wert von 1,96.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektiv

Im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft am Zentrum für Dermatologische Onkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen wurden in dem Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2007 insgesamt 3139 neu diagnostizierte maligne Melanome erfasst. In 479 Fällen (16,1 %) zeigte sich eine histopathologische Assoziation mit einem melanozytären Nävus (Abbildung 1). Von diesen 479 Nävus-assoziierten malignen Melanomen waren in 229 Fällen histopathologische Schnittpräparate im Archiv des Histopathologischen Labors der Universitäts-Hautklinik vorhanden. In 106 Fällen handelte es um sich Belegschnitte, die von Extern eingesandt wurden. Von diesen lag in 33 Fällen eine nicht-repräsentative Schnittebene des Melanoms vor, sodass die Messung der Tumoreindringtiefe nicht verwertet werden konnte. Dementsprechend wurden diese Fälle ausgeschlossen, sodass 196 Nävus-assoziierte Melanome in dieser Studie berücksichtigt wurden.

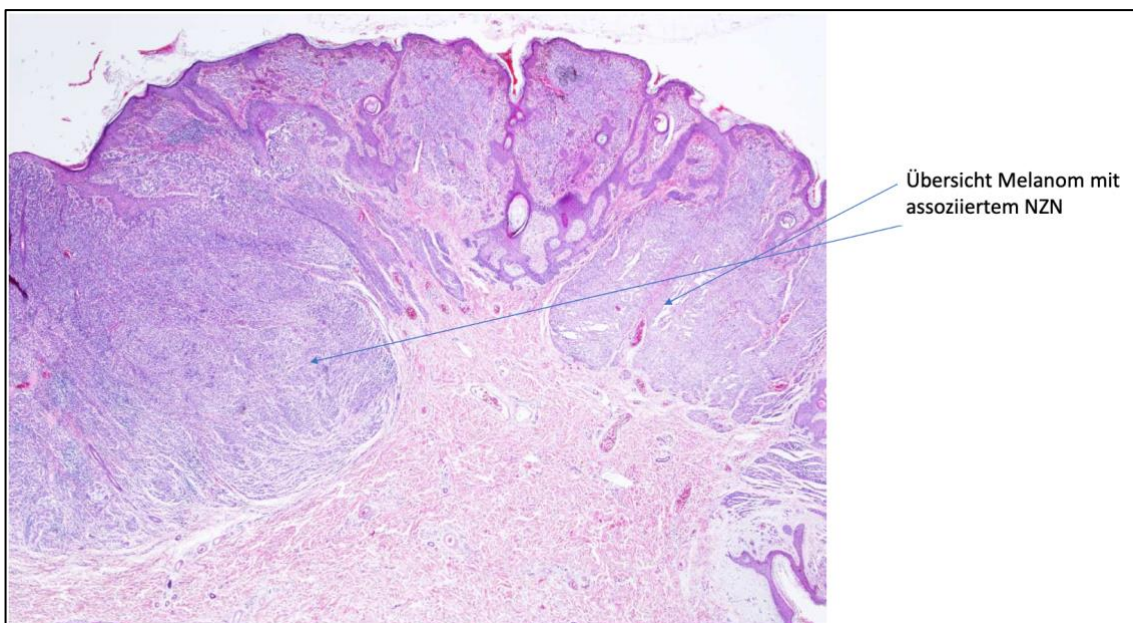


Abbildung 1: Nävus-assoziiertes Melanom

3.2 Demographie der Patienten mit Nävus-assoziierten Melanomen

Von den 479 Patienten mit Nävus-assoziierten malignen Melanomen waren 233 weiblichen Geschlechts (49 %) und 246 männlichen Geschlechts (51 %). Das Alter der Patienten lag zwischen 10 und 86 Jahren, der Mittelwert betrug 50,3 Jahre, die Standardabweichung 15,7 Jahre. Die durchschnittliche Tumordicke betrug 1,15 mm (Mittelwert).

299 Melanome befanden sich bei Diagnosestellung im T1-Stadium (62,5 %), 113 im T2-Stadium (23,6 %), 45 im T3-Stadium (9,4 %) und 17 im T4-Stadium (3,5 %). 385 Patienten wurden bei Diagnosestellung in das AJCC-Stadium 1 eingeordnet (80,4 %), 52 Patienten in das Stadium 2 (10,9 %), 37 Patienten in das Stadium 3 (7,7 %) und drei Patienten in das Stadium 4 (0,6 %). Bei zwei Patienten fehlten die Daten zum AJCC-Stadium bei Diagnosestellung im Melanomregister.

351 Melanome waren vom Tumortyp SSM (73,3 %), 28 Melanome vom Tumortyp NM (5,8 %), acht Melanome vom Tumortyp ALM (1,7 %) und zwölf Melanome vom Tumortyp LMM (2,5 %). Bei 80 Melanomen war der Tumortyp unklar oder als „Sonstiges“ angegeben (16,7 %). Bei 37 Melanomen ließen sich histopathologisch Ulzerationen nachweisen (7,7 %), in 377 Fällen zeigten sich keine Ulzerationen (78,7 %) und in 64 Fällen waren keine Vermerke in der Datenbank hinterlegt (13,4 %).

3.3 Demographie der in die Studie eingeschlossenen Patienten (Patientenkollektiv)

Von den 196 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, waren 95 weiblichen Geschlechts (48,5 %) und 101 männlichen Geschlechts (51,5 %). Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste Patient 86 Jahre. Das mittlere Alter betrug 50,6 Jahre, die Standardabweichung 14,7 Jahre. Der Mittelwert der Tumordicke betrug 1,14 mm.

134 Melanome wurden in das T-Stadium 1 eingeordnet (68,4 %), 35 in das T-Stadium 2 (17,9 %), 19 in das T-Stadium 3 (9,7 %) und acht in das T-Stadium 4 (4,1 %).

Bei Erstdiagnose fielen 164 Patienten in das AJCC-Stadium 1 (83,7 %), 15 Patienten in das AJCC-Stadium 2 (7,7 %), 16 Patienten in das AJCC-Stadium 3 (8,2 %) und ein Patient in das AJCC-Stadium 4 (0,5 %).

157 Melanome waren vom Tumortyp SSM (80,1 %), neun Melanome vom Tumortyp NM (4,6 %), drei Melanome vom Tumortyp ALM (1,5 %) und zehn Melanome vom Tumortyp LMM (5,1 %). Bei 17 Melanomen war der Tumortyp unklar oder als „Sonstiges“ angegeben (8,7 %) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 2).

3.4 Repräsentativität des Patientenkollektivs gegenüber der Grundgesamtheit

Um zu zeigen, dass das Patientenkollektiv ($n = 196$) der Grundgesamtheit der NZN-assoziierten Melanome im Untersuchungszeitraum ($n = 479$) entspricht, wurde für den Parameter „Altersmittelwert“ ein zweiseitiger T-Test sowie für die Parameter „Geschlecht“, „T-Stadium“, „AJCC-Stadium bei Erstdiagnose“ und „Tumortyp nach WHO-Klassifikation“ ein 2-Stichprobentest für Anteilswerte durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Betrag aller Z-Werte, mit Ausnahme des Tumortyps nach WHO-Klassifikation „Unklar /Sonstiges“, kleiner als 1,96 war (siehe Tabelle 9), was darauf deutet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Stichproben gibt.

Tabelle 9: Demographie von allen Patienten mit Nävus-assoziierten Melanomen im Zeitraum 1. Januar 2002 – 31. Dezember 2007 im Melanomregister und dem in die Studie eingeschlossenen Kollektiv

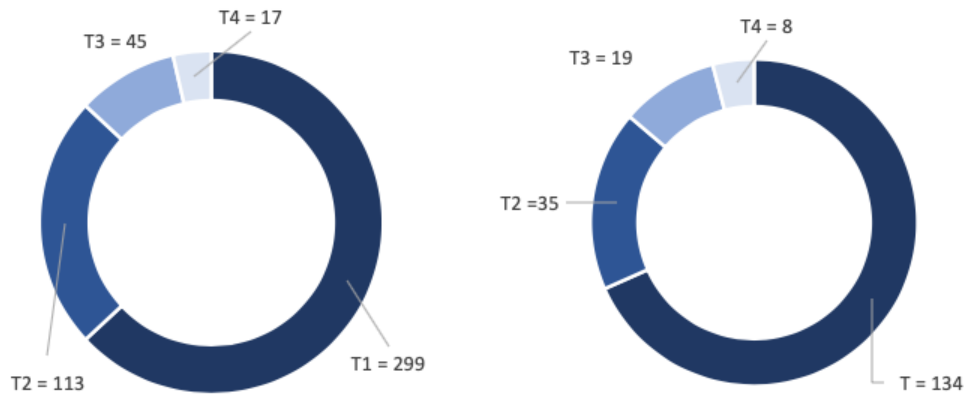
	NZN-assoziierte Melanome gesamt (n = 479)	Patientenkollektiv (n = 196)	Z-Werte (2- Stichprobentests für Anteilswerte)
Alter			
Mittelwert	50,3	50,6	-0,24*
Standardabweichung	15,7	14,7	
Geschlecht			
Weiblich	233 (49 %)	95 (48,5 %)	0,12
Männlich	246 (51 %)	101 (51,5 %)	-0,12
T-Stadium			
T1	299 (62,4 %)	134 (68,4 %)	-1,48
T2	113 (23,6 %)	35 (17,9 %)	1,62
T3	45 (9,4 %)	19 (9,7 %)	-0,12
T4	17 (3,5 %)	8 (4,1 %)	-0,38
AJCC-Stadium bei ED			
Stadium I	385 (80,4 %)	164 (83,7 %)	-1,00
Stadium II	52 (10,9 %)	15 (7,7 %)	1,26
Stadium III	37 (7,7 %)	16 (8,2 %)	-0,22
Stadium IV	3 (0,6 %)	1 (0,5 %)	0,16
Unbekannt	2 (0,4 %)	-	
Tumortyp nach WHO-Klassifikation			
SSM	351 (73,3 %)	157 (80,1 %)	-1,86
NM	28 (5,8 %)	9 (4,6 %)	0,62
ALM	8 (1,7 %)	3 (1,5 %)	0,19
LMM	12 (2,5 %)	10 (5,1 %)	-1,73
Unklar / Sonstiges	80 (16,7 %)	17 (8,7 %)	2,69

*zweiseitiger T-Test

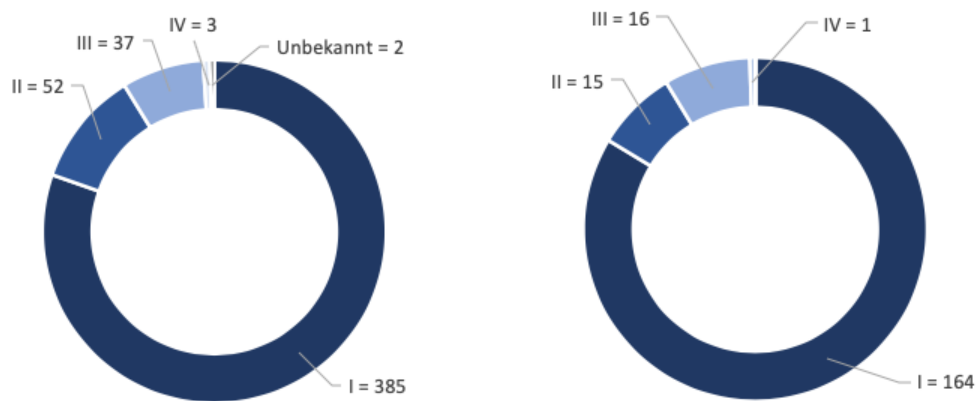
Gesamt (n = 479)

Patientenkollektiv (n = 196)

T-Stadien



AJCC-Stadien



Subtypen

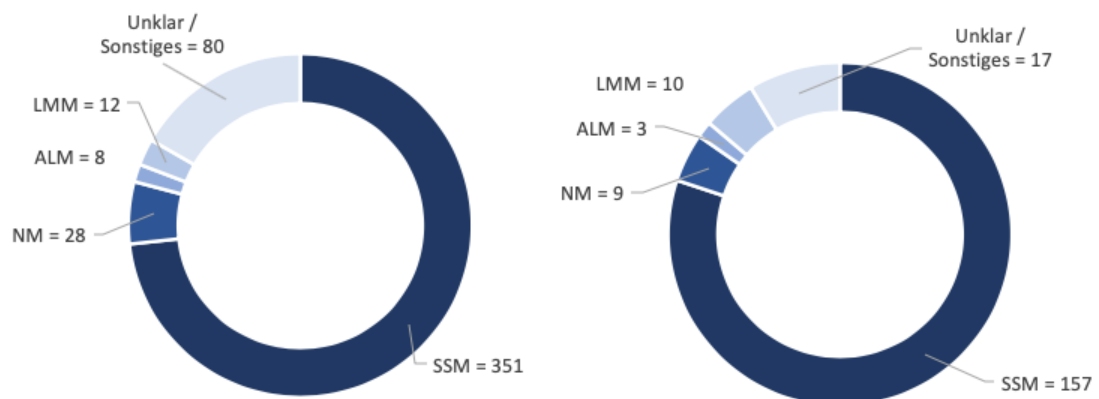


Abbildung 2: Vergleich zwischen Gesamtkollektiv und Patientenkollektiv

3.5 Tumordicke

Ob sich die Tumordicke des Melanoms durch Mitmessen des NZN von der Tumordicke ohne NZN unterscheidet, ist abhängig von der Lagebeziehung zwischen NZN und Melanom. Befindet sich der NZN seitlich des Melanoms, führt das Mitmessen des NZN meist nicht zu einer Zunahme der Tumordicke (siehe Abbildung 3). Befindet sich der NZN hingegen unterhalb des Melanoms, führt das Mitmessen des Nävus zu einer Zunahme der Tumordicke (siehe Abbildung 4). Im untersuchten Kollektiv lag der Mittelwert der Tumordicke ohne NZN bei 1,14 mm. Wurde bei der Bestimmung der Tumordicke, zusätzlich zum Melanom, der im Präparat vorhandene NZN mitgemessen, lag die durchschnittliche Tumordicke bei 1,34 mm. Der Mittelwert der prozentualen Abweichung lag bei 36,6 %. Die Standardabweichung der Differenz der beiden gemessenen Tumordicken lag bei 0,32 mm bzw. 68,6 %.

Die mittlere Tumordicke der Melanome im Stadium T1 lag bei 0,55 mm ohne NZN und bei 0,78 mm mit NZN. Das entspricht einer durchschnittlichen Abweichung von 0,23 mm (49,6 %). Bei den Melanomen im Stadium T2 lag die mittlere Tumordicke ohne NZN bei 1,35 mm und bei 1,52 mm mit NZN. Die Abweichung betrug durchschnittlich 0,17 mm (12,7 %). Im Stadium T3 lag die durchschnittliche Tumordicke bei 2,82 mm und zusammen mit dem NZN bei 2,91 mm. Die durchschnittliche Abweichung betrug 0,09 mm (3,4 %). Im Stadium T4 gab es keine Abweichung mit und ohne NZN, sodass die Tumordicke jeweils 6,2 mm betrug (siehe Tabelle 10).

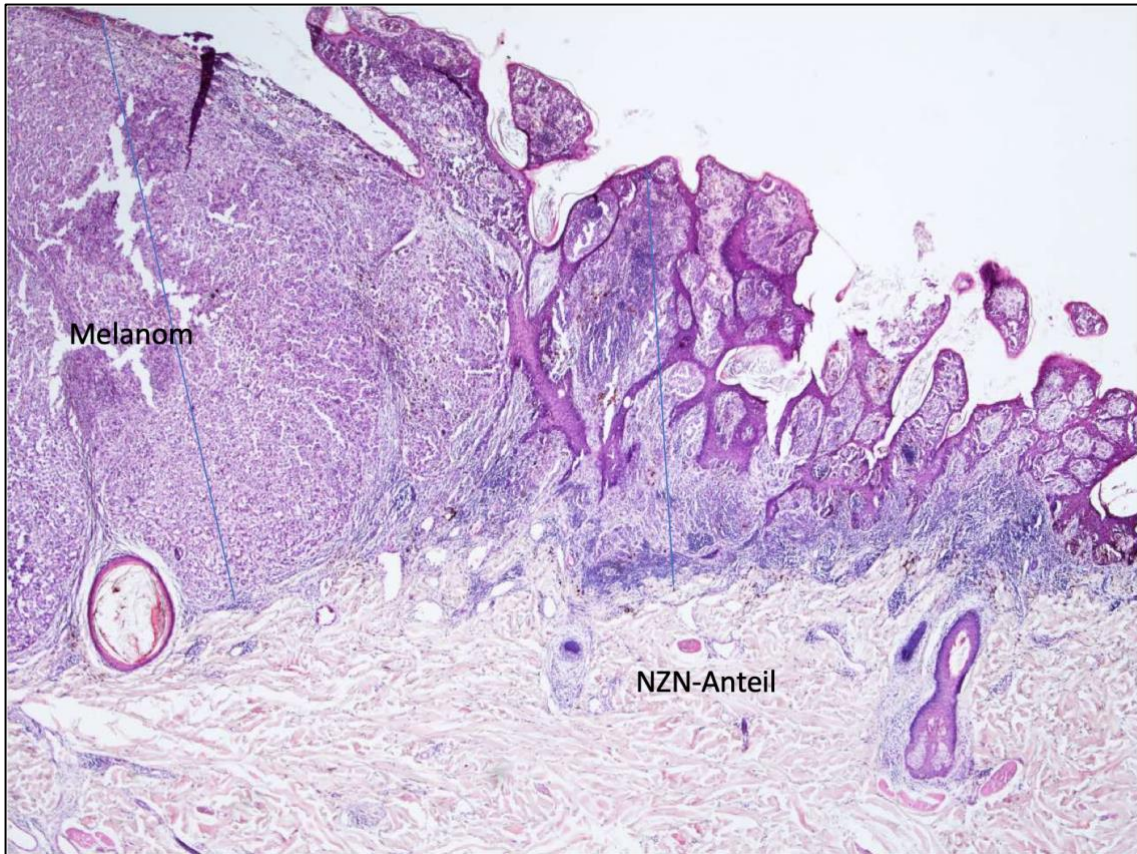


Abbildung 3: NZN-Lage seitlich des Melanoms

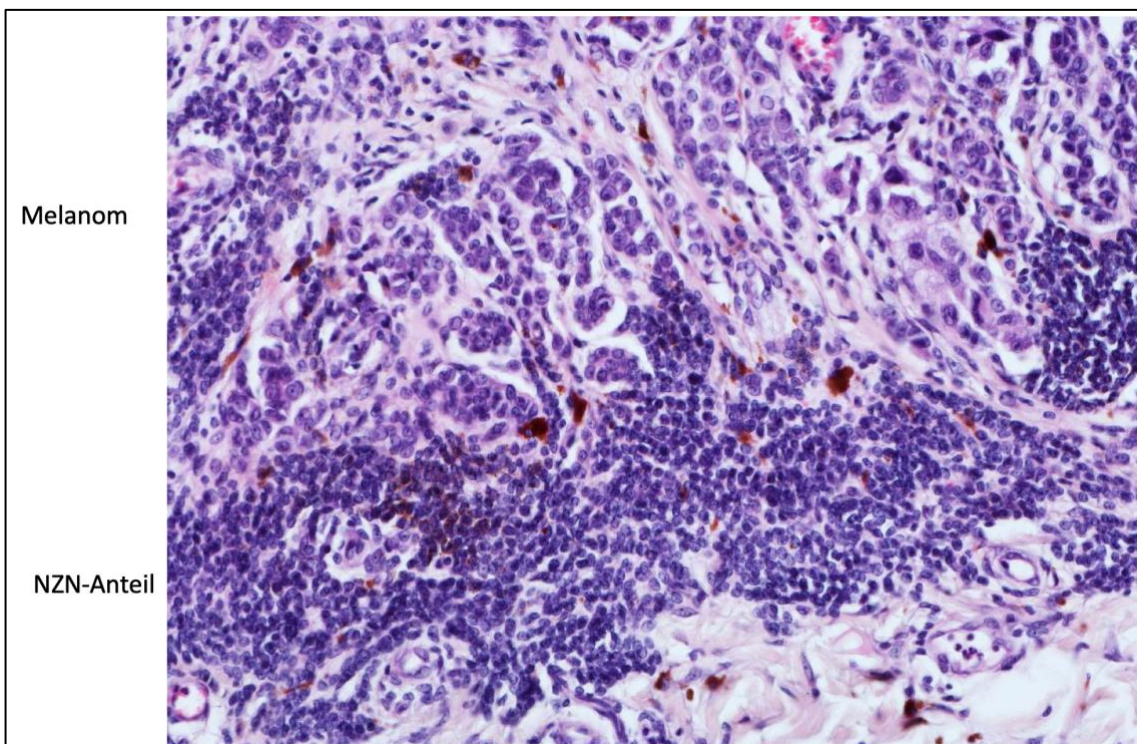


Abbildung 4: NZN-Lage unterhalb des Melanoms

Tabelle 10: Mittelwerte der Tumordicken nach einzelnen T-Stadien

	Tumordicke n. Breslow in mm	Tumordicke + NZN in mm	Abweichung in mm	Standardabweichung in mm
Gesamt	1,14	1,34	0,20 (36,6 %)	0,23 (68,6 %)
pT1 (n=134)	0,55	0,78	0,23 (49,6 %)	0,35 (78,7 %)
pT2 (n=35)	1,35	1,52	0,17 (12,7 %)	0,23 (20,9 %)
pT3 (n=19)	2,82	2,91	0,09 (3,4 %)	0,13 (5,4 %)
pT4 (n=8)	6,2	6,2	-	-

3.6 T-Stadien

Nach der üblichen Bestimmung der Tumordicke nach Breslow fielen im untersuchten Kollektiv 134 Melanome in das Stadium T1 (68,4 %), 35 Melanome in das Stadium T2 (17,9 %), 19 Melanome in das Stadium T3 (9,7 %) und acht Melanome in das Stadium T4 (4,1 %). Bestimmte man die Tumordicke inklusive des NZN fielen 115 Melanome in das Stadium T1 (58,7%), 48 Melanome in das Stadium T2 (24,5 %), 24 Melanome in das Stadium T3 (12,2 %) und 9 Melanome in das Stadium T4 (4,6 %) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Anzahl der T-Stadien in Abhängigkeit der Messmethode

	Messmethode nach Breslow	Melanom + NZN
pT1	134 (68,4 %)	115 (58,7 %)
pT2	35 (17,9 %)	48 (24,5 %)
pT3	19 (9,7 %)	24 (12,2 %)
pT4	8 (4,1 %)	9 (4,6 %)

Durch die unterschiedliche Art der Bestimmung der Tumordicke kam es in 24 Fällen zu einem Wechsel des T-Stadiums (12,2 %). 17 Melanome, die in Stadium T1 eingeordnet waren, wurden durch Mitmessen des NZN in Stadium T2 eingeordnet. Das entspricht 12,7 % aller Melanome in Stadium T1. Zwei weitere Melanome aus Stadium T1 wurden in das Stadium T3 eingeordnet, was einem Anteil von 1,5 % der Melanome aus Stadium T1 entspricht. Kein Melanom aus Stadium T1 wechselte durch Mitmessen des NZN in Stadium T4 (0 %). Aus

Stadium 2 wurden vier Melanome in Stadium T3 (11,4 % der MM aus Stadium T2) und kein Melanom in Stadium T4 eingeordnet. Ein Melanom aus Stadium T3 wurde durch Mitmessen des NZN in Stadium T4 eingeordnet (5,3 %) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Anzahl der Patienten, bei denen es durch Mitmessen des NZN zu einem Stadienwechsel kam

	Anzahl	Anteil in den einzelnen Stadien
Gesamt	24 (12,2 %)	-
pT 1 zu pT 2	17 (8,7 %)	12,7 %
pT 1 zu pT 3	2 (1,0 %)	1,5 %
pT 1 zu pT 4	-	-
pT 2 zu pT 3	4 (2,0 %)	11,4 %
pT 2 zu pT 4	-	-
pT 3 zu pT 4	1 (0,5 %)	5,3 %

3.7 AJCC-Stadien bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung wurden 164 Melanome des Patientenkollektivs dem AJCC-Stadium I zugeordnet (83,7 %), 15 Melanome dem AJCC-Stadium II (7,7 %), 16 Melanome dem AJCC-Stadium III (8,2 %) und ein Melanom dem Stadium IV (0,5 %). Das Mitmessen des NZN führte dazu, dass 159 Melanome dem AJCC-Stadium I zugeordnet wurden (81,1 %), 20 Melanome dem AJCC-Stadium II (10,2 %), 16 Melanome dem AJCC-Stadium III (8,2 %) und ein Melanom dem AJCC-Stadium IV (0,5 %) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Anzahl der AJCC-Stadien bei Diagnosestellung abhängig davon, ob das Melanom mit oder ohne NZN gemessen wurde

AJCC-Stadien	Messmethode nach Breslow	Melanom + NZN
AJCC-Stadium I	164 (83,7 %)	159 (81,1 %)
AJCC-Stadium II	15 (7,7 %)	20 (10,2 %)
AJCC-Stadium III	16 (8,2 %)	16 (8,2 %)
AJCC-Stadium IV	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)

Das Mitmessen des NZN führte also bei fünf Patienten dazu, dass sich das AJCC-Stadium von AJCC-Stadium I in AJCC-Stadium II änderte (2,5 %) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Anzahl der AJCC-Stadienwechsel durch Mitmessen des NZN

Stadienwechsel	Anzahl
Stadium I zu Stadium II	5
Stadium I zu Stadium III	0
Stadium I zu Stadium IV	0
Stadium II zu Stadium III	0
Stadium II zu Stadium IV	0
Stadium III zu Stadium IV	0

Die durchschnittliche Tumordicke der Melanome im AJCC-Stadium I zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei alleinigem Messen des Melanoms bei 0,69 mm und beim Messen von Melanom inkl. NZN bei 0,92 mm. Die Abweichung zwischen beiden Messungen lag bei 0,23 mm bzw. 43,2 %. Im AJCC-Stadium II ergab sich bei alleinigem Messen des Melanoms eine durchschnittliche Tumordicke von 3,81 mm und eine Tumordicke von 3,87 mm beim Mitmessen des NZN. Die Abweichung betrug 0,06 mm bzw. 2,2 %. Die durchschnittliche Tumordicke in AJCC-Stadium III betrug ohne NZN 3,15 mm und 4,21 mm, wenn der NZN mitgemessen wurde. Das entspricht einer durchschnittlichen Abweichung von 0,06 mm und einer prozentualen Abweichung von 1,9 %. Im Stadium IV betrug die Tumordicke 2,5 mm ohne NZN und 2,6 mm mit NZN. Die durchschnittliche Abweichung betrug 0,1 mm bzw. 3,8 % (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwerte der Tumordicken nach AJCC-Stadien bei Erstdiagnose

AJCC-Stadien	Tumordicke n. Breslow in mm	Tumordicke + NZN in mm	Abweichung in mm	Prozentuale Abweichung
AJCC-Stadium I	0,69	0,92	0,22	43,2 %
AJCC-Stadium II	3,81	3,87	0,05	2,2 %
AJCC-Stadium III	3,15	3,21	0,06	1,9 %
AJCC-Stadium IV	2,5	2,6	0,1	3,8 %

3.8 AJCC-Stadienwechsel im Nachsorgezeitraum

Im Patientenkollektiv lagen durchschnittlich über einen Zeitraum von 77,2 Monaten Nachsorgedaten im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Nachsorgedaten vor. Bei 133 Patienten lagen Nachsorgedaten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Erstdiagnose vor (67,8 %). Bei 56 Patienten lagen Nachsorgedaten über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger vor (28,5 %).

Bei 19 Patienten des Patientenkollektivs kam es vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum letzten Zeitpunkt der Erfassung im Tumorregister (9,6 %) zu einem Wechsel des AJCC-Stadiums, also zu einem Tumorprogress.

Bei vier dieser 19 Patienten gab es durch die unterschiedliche Bestimmung der Tumordicke einen Wechsel im T-Stadium (21 %) (siehe Tabelle 16).

Zwei dieser vier Patienten starben an den Folgen ihres Melanoms. Beide Patienten waren bei Erstdiagnose im T-Stadium 2 und AJCC-Stadium IB und wechselten im Verlauf zu AJCC-Stadium IV. Bei einem der beiden Patienten wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) durchgeführt, bei der sich kein Lymphknotenbefall zeigte. Bei dem zweiten Patienten wurde auf eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie verzichtet.

Bei der dritten Patientin lag die Tumordicke bei 1,75 mm. Es wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Die histopathologische Begutachtung zeigte einen negativen Befund. Die Patientin befand sich initial im AJCC-Stadium IB und wechselte 20 Monate später in Stadium IIIB. Die im Rahmen dieser Studie gemessene Tumordicke + NZN lag bei 2,2 mm.

Bei dem vierten Patienten mit einem AJCC-Stadienwechsel lag die Tumordicke bei 0,93 mm, es wurde keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Das initiale AJCC-Stadium war IA und änderte sich 60 Monate später in Stadium IIIB. Die Tumordicke inkl. NZN lag bei 1,2 mm.

Tabelle 16: Patienten mit Wechsel des AJCC-Stadiums im Nachsorgezeitraum und Wechsel im T-Stadium

	TD in mm	TD+NZN in mm	AJCC bei ED	AJCC aktuell	SLNB	Outcome
Pat. 1	1,02	2,2	I	IV	Nein	Tod 4 Monate nach ED
Pat. 2	2,00	2,4	I	IV	3 entnommen 0 positiv	Tod 43 Monate nach ED
Pat. 3	0,93	1,2	I	IIIB	Nein	Metastase 5 J. nach ED
Pat. 4	1,75	2,2	I	IIIB	2 entnommen 0 positiv	Metastase 2 J. nach ED

Es zeigte sich, dass in der Subgruppe der Patienten, die eine Tumorprogression hatten, 21 % durch unsere Bestimmung der Tumordicke mit NZN einem höherem T-Stadium zugeordnet wurden, während im Patientenkollektiv dagegen nur 12,2 % durch unsere Bestimmung der Tumordicke mit NZN in ein höheres T-Stadium eingeordnet wurden (siehe Abbildung 5).

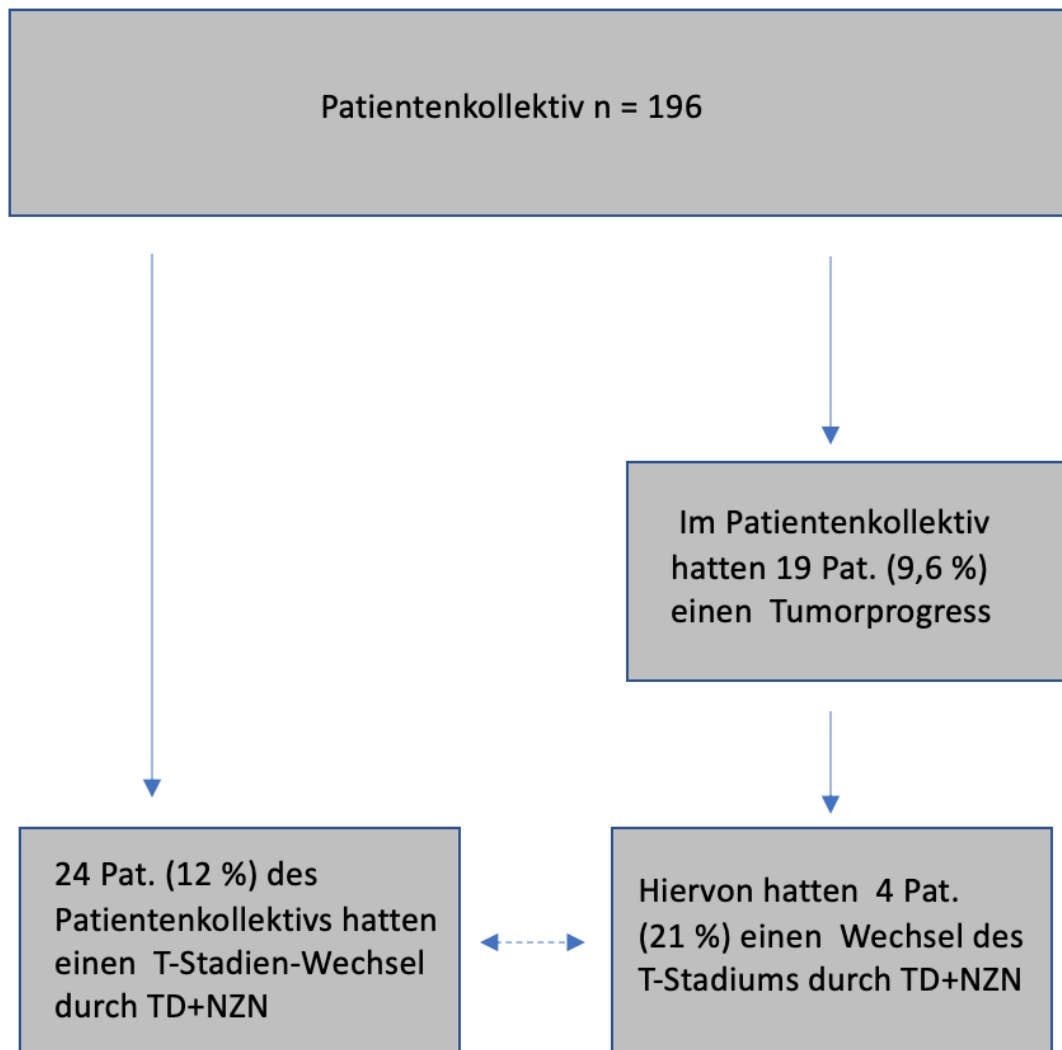


Abbildung 5: Vergleich der T-Stadien-Wechsel durch Messung der TD+NZN zwischen Gesamtkollektiv und der Subgruppe von Patienten mit Tumorprogress

Führt man ein 2-Stichprobentest für den Anteilswert der Subgruppe der NZN-assoziierten Melanome mit Tumorprogress und dem Anteilswert des gesamten Patientenkollektiv, ergibt sich ein Z-Wert von 1,09 und somit kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich des Anteilswertes der Subgruppe der NZN-assoziierten Melanome mit Tumorprogress mit dem Anteilswert des gesamten Patientenkollektivs

	NZN-assoziierte Melanome mit Progress (n= 19)	Patientenkollektiv (n= 196)	Z-Wert (2-Stichprobentests für Anteilswerte)
Anteil der Pat. bei denen es durch Messung TD+NZN zum T-Stadien-Wechsel kam	0,21	0,12	1,09

Da die Anzahl der relevanten Patienten, bei denen sowohl ein Progress im AJCC-Stadium als auch ein Wechsel im T-Stadium durch die Bestimmung der Tumordicke inklusive NZN auftrat, sehr klein war (n = 4), wurde das Kollektiv der Patienten, die einen Progress im AJCC-Stadium im Nachsorgezeitraum hatten, um fünf Jahre erweitert.

3.9 Erweitertes Kollektiv – AJCC-Stadienwechsel der Jahre 2008 bis 2012

Im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis zum 31. Dezember 2012 wurden 451 NZN-assoziierte Melanome neu diagnostiziert. 212 Patienten waren weiblichen Geschlechts und 239 Patienten männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter lag bei 52,6 Jahren. Die mittlere Tumordicke betrug 1,06 mm. Bei 32 Patienten zeigte sich ein Wechsel im AJCC-Stadium. Von diesen 32 Patienten waren in 22 Fällen Schnittpräparate archiviert. In zwei Fällen handelte es sich um Belegschnitte, bei denen eine nicht-repräsentative Schnittebene des Melanoms vorlag, sodass die Messung der Tumoreindringtiefe nicht verwertet werden konnte. In einem weiteren Fall war im vorhandenen Schnitt das Melanom nicht vollständig, sodass die Tumordicke nicht bestimmt werden konnte.

Dementsprechend wurden aus den Jahren 2008 bis 2012 19 Fälle mit AJCC-Stadienwechsel in die Studie eingeschlossen. Bei drei dieser 19 Patienten ergab sich durch die Bestimmung der TD inkl. NZN ein höheres T-Stadium, als bei der konventionellen Tumordickenmessung nach Breslow (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Patienten mit Wechsel des AJCC-Stadiums im Nachsorgezeitraum und Wechsel im T-Stadium in den Jahren 2008 bis 2012

	TD in mm	TD+NZN in mm	AJCC ED	AJCC aktuell	SLNB	Outcome
Pat. 1	1,90	3,00	IIIA	IV	3 entnommen 2 positiv <u>Erweiterte SLN:</u> 10 entnommen 0 positiv	Tod 51 Monate nach ED
Pat. 2	0,25	1,4	IA	IV	nein	Tod 32 Monate nach ED
Pat. 3	1,85	2,1	IIIA	IV	2 entnommen 1 positiv	Tod 29 Monate nach ED

3.10 AJCC-Stadienwechsel der Jahre 2002 bis 2012

Betrachtet man die AJCC-Stadienwechsel der Jahre 2002 – 2012 zusammen, ergibt sich bei 7 von 38 Patienten (18,4 %) ein höheres T-Stadium durch Bestimmung der TD inkl. NZN im Vergleich zur Bestimmung der Tumordicke ohne NZN (siehe Abbildung 6).

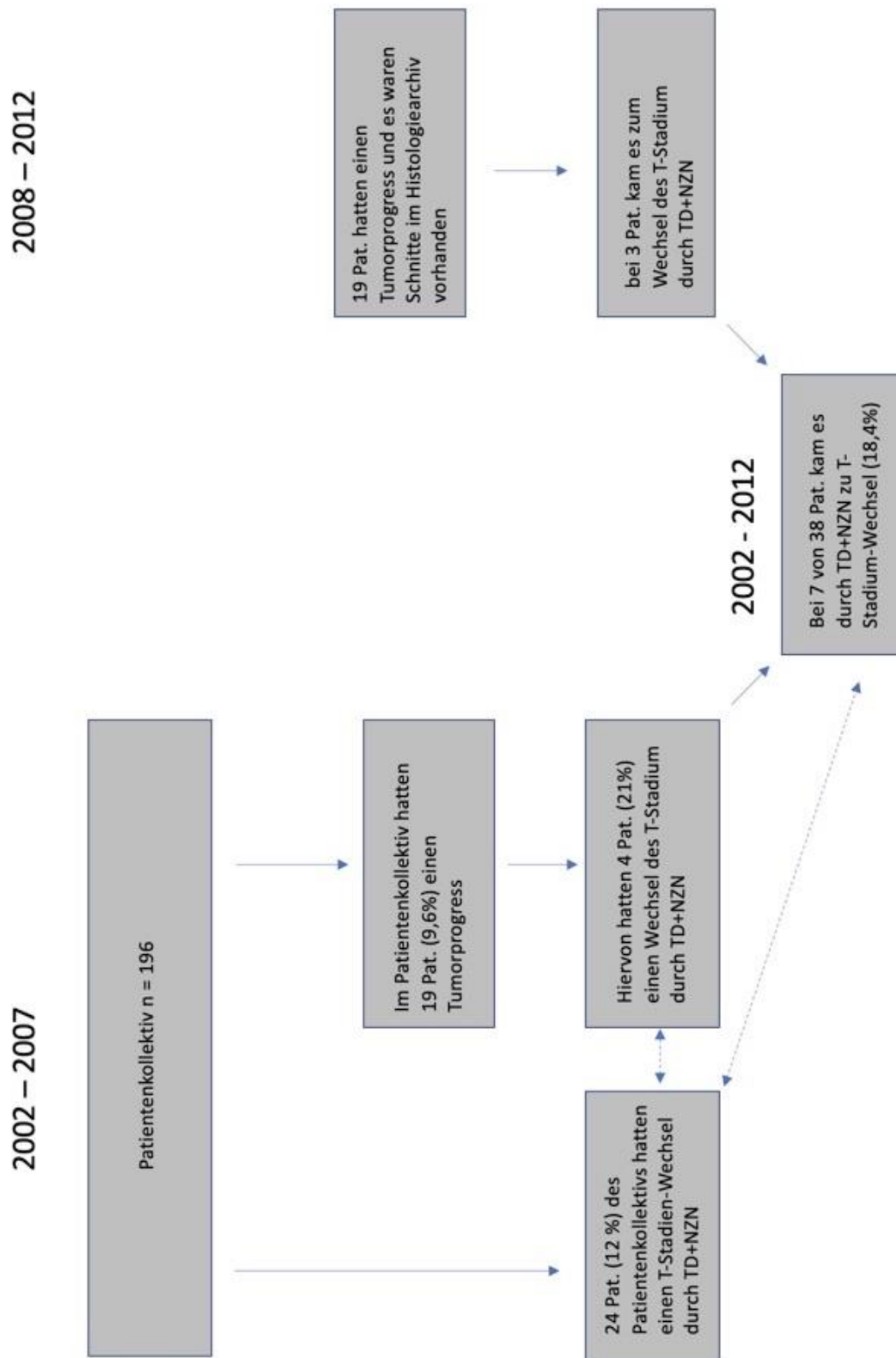


Abbildung 6: Vergleich der T-Stadien-Wechslern durch TD+NZN zwischen dem Patientenkollektiv und der erweiterten Subgruppe von Patienten mit Tumorprogress

Im 2-Stichprobentest der Anteilswerte der nun erweiterten Subgruppe der NZN-assozierten Melanome mit Progress und dem Patientenkollektiv, ergibt sich ein Z-Wert von 1,03 und somit weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Subgruppen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Vergleich der Anteilswerte der erweiterten Subgruppe der NZN-assozierten Melanome mit Tumorprogress mit allen in die Studie eingeschlossenen Patienten

	NZN-assozierte Melanome mit Progress (n= 38)	Patientenkollektiv (n= 196)	Z-Wert (2-Stichprobentests für Anteilswerte)
Anteil der Pat. bei denen es durch Messung TD+NZN zum T-Stadien-Wechsel kommt	0,18	0,12	1,03

4 Diskussion

In dem 5-jährigen Zeitraum, den diese Studie betrachtet, wurden im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft am Zentrum für Dermatologische Onkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen 3139 neu diagnostizierte Melanome erfasst. Eine histopathologische Assoziation zu einem melanozytären Nävus zeigte sich in 16,1 % der untersuchten Melanome. Der Anteil der Nävus-assoziierten Melanome wurde bereits in vielen anderen Studien untersucht und reicht von 4 % bis 72 % (Ackerman, 1948, Couperus and Rucker, 1954, Marks et al., 1990, Ackerman and Mihara, 1985, Stolz et al., 1989, Hastrup et al., 1991). In einer 2017 veröffentlichten Meta-Analyse von Pampena wurden 38 Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien ausgewertet. Es zeigte sich eine NZN-Assoziation in durchschnittlich 29,1 % der Fälle, allerdings mit einer hohen Heterogenität zwischen den einzelnen Studien (Pampena et al., 2017).

Einer der möglichen Gründe für den vergleichsweise niedrigen Wert NZN-assoziiertes Melanome (16,1%) in der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass im Zentralregister alle Melanomtypen eingeschlossen wurden, während viele andere Studien nur bestimmte Melanomtypen betrachten. Viele Studien untersuchten nur Melanome vom SSM und/oder NM-Typ (Black, 1988, Sagebiel, 1993, Marks et al., 1990, McGovern et al., 1985). Das SSM ist der am häufigsten mit einem NZN assoziierte Melanomtyp, während andere Melanomtypen wie das LMM und ALM nur sehr selten mit NZN assoziiert sind. Die Exklusion dieser Melanome führt also zu einem höheren Anteil an Nävus-assoziierten Melanomen. In einigen Studien wurden nur Melanome mit einer geringen Tumordicke eingeschlossen (Stolz et al., 1989, Stante et al., 2003, Skender-Kalnenas et al., 1995). Ziel dieser Maßnahme war es, den Störfaktor, dass dicke Melanome den vorexistierenden melanozytären Nävus bereits überwachsen haben und dieser dann nicht mehr im histopathologischen Präparat nachweisbar ist, zu verringern. Es ist also möglich, dass im vorliegenden Datensatz, wie auch in den publizierten Studien, einige Nävus-assoziierte Melanome als *de-novo* Melanome eingestuft wurden, weil der NZN im histopathologischen Präparat

nicht mehr als solcher sichtbar war. Die Theorie des überwachsenen NZN wird durch die Meta-Analyse bestätigt, in der Nävus-assoziierte Melanome eine signifikant geringere Tumordicke nach Breslow haben als *de-novo* Melanome (Pampena et al., 2017).

Das mittlere Alter des in dieser Studie vorliegenden Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 50,6 Jahren. Das mittlere Alter aller Patienten mit Nävus-assoziierten Melanomen, die in diesem Zeitraum im Zentralregister Malignes Melanom erfasst wurden, betrug 50,3 Jahren. Es wurde ein zweiseitiger T-Test durchgeführt, welcher bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven zeigte.

Auch bei den Parametern Geschlecht, T-Stadium der TNM-Klassifikation, AJCC-Stadium bei Erstdiagnose und Tumortyp nach WHO-Klassifikation zeigte sich im 2-Stichprobentest für Anteilswerte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % kein signifikanter Unterschied. Dies zeigt, dass das eingeschlossene Patientenkollektiv (n = 196) die Grundgesamtheit der NZN-assoziierten Melanome im Untersuchungszeitraum (n = 479) repräsentativ abbildet.

Die mittlere Tumordicke im Patientenkollektiv lag, wenn das Melanom ohne NZN gemessen wurde bei 1,14 mm und wenn der NZN mitgemessen wurde bei 1,34 mm. Der Mittelwert der prozentualen Abweichung lag bei 36,6 %. Das Mitmessen des NZN vergrößerte die Tumordicke im Mittel also um mehr als ein Drittel. Die Standardabweichung war mit 68,58 % jedoch immens hoch. Diese sehr hohe Standardabweichung im Vergleich zur prozentualen Abweichung ist darauf zurückzuführen, dass sich bei vielen Melanomen die Tumordicke durch das Vorhandensein des NZN nicht oder nur leicht änderte, während in anderen Fällen der NZN deutlich tiefer in der Dermis lag als das Melanom. Das führte bei einzelnen Melanomen zu sehr starken Abweichungen der Tumordicke unter Einbeziehung des NZN. Schlüsselt man die Abweichung in die einzelnen T-Stadien auf, zeigte sich eine deutlich geringere Abweichung mit fortschreitendem T-Stadium. So betrug die mittlere prozentuale Abweichung in Stadium T1 49,7 %, in Stadium T2 12,7 %, in Stadium T3 3,4 % und in Stadium T4 zeigte sich keine Abweichung zwischen der Messung der Tumordicke nach Breslow und der

Messung der Tumordicke inklusive NZN. Auch die Standardabweichung nahm mit Zunahme des T-Stadiums deutlich ab. So betrug sie in Stadium T1 78,6%, in T2 20,8 %, in T3 5,4 % und in T4 0 %.

Gewöhnliche, erworbene NZN entstehen meist in den ersten beiden Lebensdekaden und verweilen dann in einem Seneszenz-artigen Zustand, bis sie sich dann oft ab der 6. Lebensdekade zurückbilden (Damsky and Bosenberg, 2017). In ihrer Größe bleiben die NZN in diesem Zeitraum meist konstant. Entartet hingegen ein Melanozyt und bildet ein Melanom, nimmt die Größe des Melanoms zunächst stetig zu. Je früher ein Melanom also erkannt und exzidiert wird, desto größer ist der NZN im Vergleich zum Melanom und desto größer ist die prozentuale Abweichung, die durch Messen des Melanoms mit NZN im Vergleich zum Melanom ohne NZN entsteht. Als weiterer Faktor kommt hinzu, dass Melanome invasiv wachsen und den vorhandenen NZN zerstören können. Mit zunehmendem Größenwachstum des Melanoms sinkt also die Größe des NZN, was die prozentuale Abweichung zwischen den beiden Messmethoden weiter verringert. Im Extremfall überwächst ein Melanom den NZN vollständig, sodass dieser im histopathologischen Schnitt nicht mehr nachweisbar ist. Diese Theorie deckt sich mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Pampena, die zeigt, dass mit Zunahme der Tumordicke der Anteil an Nävus-assoziierten Melanomen im Vergleich zu *de-novo* Melanomen abnimmt (Pampena et al., 2017).

Durch Mitmessen des NZN kam es im Patientenkollektiv in 12,2 % der Fälle zu einem Wechsel des T-Stadiums. Mit 70,8 % erfolgten mit Abstand die meisten Stadienwechsel von T1 zu T2, weitere 16,7 % von T2 zu T3, 8,3 % von T1 zu T3 und 4,2 % von T3 zu T4. Die Ursache für den großen Anteil an Stadienwechseln aus Stadium T1 liegt an der Tatsache, dass die meisten Melanome im Stadium T1 diagnostiziert werden. Melanome im Stadium T1 haben im vorliegenden Patientenkollektiv einen Anteil von 68,4 %.

Diagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben sich bei Zunahme der Tumordicke bzw. dem Wechsel des T-Stadiums dadurch, dass bei Melanomen ab einer Tumordicke über 1 mm bzw. T2-Stadium eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie sowie im Rahmen der Nachsorge die regelmäßige

Bestimmung des Tumormarkers S100 im Blut und eine Lymphknotenultraschalluntersuchung durchgeführt werden sollte. Ab einer Tumordicke von 2 mm wird eine Exzision des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Bei 17 Patienten (8,7 % des Patientenkollektivs, 12,7% der Patienten in Stadium T1) kam es zu einem Stadienwechsel von T1 zu T2 durch Mitmessen des NZN. Dieser Teil der Patienten wäre entsprechend ergänzend mit einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie und im Rahmen der Nachsorge mit einer regelmäßigen Bestimmung des Tumormarkers S100 und einer Lymphknoten-Ultraschalluntersuchung versorgt worden. Bei sechs Patienten (3,0 % des Kollektivs) kam es durch Mitmessen des NZN zu einer Zunahme der Tumordicke von unter 2 mm auf über 2 mm. Diese Patienten wären mit einem erweiterten Sicherheitsabstand von 2 cm operiert worden.

Das AJCC-Stadium ist maßgebend für die Prognose und für die Therapieentscheidung. Im AJCC-Stadium äußert sich die unterschiedliche Bestimmung der Tumordicke darin, dass 2,5 % der Patienten, die sich zuvor im T1- bzw. T2-Stadium befanden, in Stadium T3 eingeordnet wurden, sodass sie bei fehlenden Lymphknoten- und Fernmetastasen statt im AJCC-Stadium I ins AJCC-Stadium II eingeordnet wurden. Diese Zahl der AJCC-Stadienwechsel ist somit deutlich geringer als die Anzahl der T-Stadienwechsel. Eine Ursache dafür ist die Tatsache, dass in einzelnen AJCC-Stadien mehrere T-Stadien zusammengefasst werden, sodass es letztendlich durch die unterschiedliche Bestimmung nur in 2,5% der Fälle zu einem AJCC-Stadienwechsel kam. In dieser Studie wurde der Ulzerationsstatus nicht erfasst, sodass die AJCC-Stadien I – IV nicht in die Klassifizierung A, B und C unterteilt wurden.

Die Unterscheidung zwischen NZN-Zellen und Melanomzellen in der Histopathologie gestaltet sich oft sehr schwierig, weil es einerseits gutartige Melanozyten gibt, die histologisch Melanomzellen sehr ähnlich sind, und andererseits Melanome, wie z.B. die nävösen Melanome, die gutartige melanozytären Nävi, imitieren. Es gibt verschiedene immunhistochemische Marker, die helfen können, einzelne Tumortypen sowie gutartige Melanozyten und bösartige Melanomzellen

zu unterscheiden. Der immunhistochemische Marker HMB-45 bindet an das Glykoprotein 100 (gp100) in Melanosomen und ist gut geeignet, um Melanome von anderen bösartigen Tumoren zu unterscheiden. Er bindet allerdings nicht spezifisch an Melanome, sondern färbt auch junctionale Nävi, junctionale Anteile von Compoundnävi sowie atypische melanozytäre Läsionen. Einige Melanome, wie Spindelzell-Melanome und desmoplastische Melanome reagieren hingegen nicht mit HMB-45 (Vennegoor et al., 1988, Schaumburg-Lever et al., 1991, Sheffield et al., 2002). Auch andere immunhistochemische Marker wie S100, Ki-67 und p16 sind zwar hilfreich bei der Diagnosestellung des Melanoms, können aber nicht eindeutig zwischen Nävus und Melanomanteilen bei NZN-assoziierten Melanomen differenzieren.

Es ist also gut möglich, dass im Rahmen der Bestimmung der Tumordicke nach Breslow bei dem Versuch NZN-Anteile von Melanom zu exkludieren, Melanomanteile übersehen werden und die Tumordicke dadurch unterschätzt wird.

Auch aus pathogenetischer Sicht gibt es Hinweise für diese Theorie. Im Jahr 2003 zeigten Yazdi et al., dass bei 14 untersuchten NZN-assoziierten Melanomen, mit Ausnahme von einem Fall, entweder sowohl Nävus als auch Melanom die BRAF-Mutation trugen oder beide negativ auf die BRAF-Mutation waren (Yazdi et al., 2003). Eine immunhistochemische Untersuchung von Kakavand et al. aus dem Jahr 2014 zeigte, dass in NZN-assoziierten Melanomen, die BRAF-V600E-positiv waren, eine hundertprozentige Konkordanz der BRAF-V600E-Mutation zwischen dem NZN und dem Melanom bestand (Kakavand et al., 2014). Die Konkordanz zwischen Melanom und dem assoziierten NZN bezüglich der BRAF-V600-Mutation ist ein starker Hinweis darauf, dass sich die NZN-assoziierten Melanome nicht zufällig in der Nähe von NZN bilden, sondern dass Melanome aus dem assoziierten NZN entstehen. Folglich besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sich in den assoziierten NZN maligne Zellen befinden, die histopathologisch aber nicht eindeutig als solche erkennbar sind.

In dieser Studie sollte, durch die Bestimmung der Tumordicke inklusive des NZN, eine neue und deutlich einfachere Messmethode gezeigt werden, die die Prognose besser, oder zumindest gleich gut abbildet.

In dieser Studie lagen bei 67,8 % des Patientenkollektivs Nachsorgedaten über einen Zeitraum von fünf Jahren oder länger vor. Diese niedrige Rate an Follow-up-Daten führte leider dazu, dass eine aussagekräftige Bestimmung der 5-Jahres-Überlebensrate nicht möglich war.

Auffällig war, dass im Patientenkollektiv durch die Bestimmung der Tumordicke mit NZN 12,2 % der Patienten einem höheren T-Stadium zugeordnet wurden, während es bei dem Anteil der Patienten, die eine Tumorprogression hatten, 21 % waren. Im 2-Stichprobentest für Anteilswerte zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen (Z-Wert = 1,09). Auch die Erweiterung der Subgruppe der Patienten mit Tumorprogress um weitere 5 Jahre führte zu keiner statistischen Signifikanz (Z-Wert = 1,03). Hätte der 2-Stichprobentest einen signifikanten Unterschied gezeigt, wäre dies ein starker Hinweis darauf, dass sich im tieferliegenden Nävus unerkannte Melanomzellen befinden, die zu einer schlechteren Prognose führen. Mit den erhobenen Daten konnte dies leider nicht gezeigt werden. Eine Ursache dafür könnte sein, dass die Subgruppe trotz der Erweiterung mit $n = 38$ sehr klein war. Eventuell hätte sich bei einer größeren Subgruppe ein signifikanter Unterschied gezeigt. Insgesamt zeigte sich aber, dass es durch die unterschiedlichen Messmethoden nur selten zum Wechsel des AJCC-Stadiums kam.

Bis ein spezifischer immunhistologischer Marker für die sichere Unterscheidung zwischen Melanomzelle und Nävuszelle entwickelt wird, könnte die in dieser Studie vorgestellte Messmethode in der histopathologischen Begutachtung zu einer Arbeitserleichterung führen, da die schwierige Unterscheidung zwischen NZN und Melanom nicht mehr getroffen werden muss.

Für einige Patienten würde das Mitmessen des NZN eine Exzision mit erhöhtem Sicherheitsabstand und/oder eine erweiterte, zum Teil invasive Diagnostik bedeuten. Ob dies, inklusive der damit entstehenden Risiken, zu einem positivem

Risiko-Nutzen-Verhältnis führt, müssen allerdings weitere Studien zeigen. Diese sollten versuchen eine größere Follow-up-Rate zu erreichen, um damit die unterschiedlichen Messmethoden und ihre prognostische Bedeutung besser vergleichen zu können. Wichtig wäre weiterhin den Ulzerationsstatus mit einzubeziehen, um die AJCC-Stadien weiter spezifizieren zu können.

5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor mit hoher Tendenz zur Metastasierung. Während die meisten Melanome *de novo* aus der unauffälligen Haut entstehen, entwickeln sich einige Melanome aus vorbestehenden melanozytären Nävi. Histopathologisch zeigt sich die Assoziation durch das Vorhandensein sowohl eines Melanoms als auch eines melanozytären Nävus im histopathologischen Schnitt. Bei der Bestimmung der Tumordicke nach Breslow gestaltet sich die Unterscheidung zwischen Melanom und melanozytärem Nävus oft schwierig. Auch aufwendige Spezialfärbungen sind oft nicht eindeutig.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle des melanozytären Nävus bei Nävus-assoziierten Melanomen genauer zu beleuchten. Hierzu wurde, im Gegensatz zur in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ empfohlenen Methode zur Bestimmung der Tumordicke, der melanozytäre Nävus nicht exkludiert, sondern in die Messung einbezogen, und die diagnostische und prognostische Relevanz des Messverfahrens untersucht. Die Tumordicke wurde also nicht mit der üblichen Methode nach Breslow von der obersten Schicht des Stratum granulosum bis zur letzten Melanomzelle gemessen, sondern bis zur letzten melanozytären Zelle, unabhängig davon, ob es sich bei dieser Zelle morphologisch um eine Melanom- oder Nävuszelle handelte.

Im Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2007 wurden im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft am Zentrum für Dermatologische Onkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen 3139 neu diagnostizierte Melanome erfasst. In 479 Fällen (16,1 %) zeigte sich eine histopathologische Assoziation mit einem melanozytären Nävus. Davon wurden 196 Nävus-assoziierte Melanome in dieser Studie berücksichtigt. Die durchschnittliche Tumordicke war, wenn der melanozytären Nävus inkludiert wurde, 36,6 % höher als ohne melanozytären Nävus, die Standardabweichung lag bei 68,8 %. Durch das Mitmessen des melanozytären Nävus kam es im Patientenkollektiv in 12,2 % der Fälle zu einem Wechsel des T-Stadiums. 12,7 % der Patienten, die nach der konventionellen

Methode in das Stadium T1 der TNM-Klassifikation fallen, würden durch die Bestimmung der Tumordicke inklusive des melanozytären Nävus dem Stadium T2 zugeordnet werden. Diese Patienten würden auf diese Weise eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie und im Rahmen der Nachsorge eine regelmäßige Bestimmung des Tumormarkers S100B und eine Lymphknoten-Sonographie bekommen. Bei 3,0 % der Patienten kam es durch die neue Messmethode zu einem Sprung der Tumordicke von unter 2 mm auf über 2 mm. Diese Patienten wären im Rahmen der Primärexzision mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm statt 1 cm operiert worden.

Auffällig war, dass im Patientenkollektiv durch die Bestimmung der Tumordicke mit melanozytärem Nävus 12,2 % einem höheren T-Stadium zugeordnet wurden, während es bei dem Anteil der Patienten, die eine Tumorprogression hatten, 21 % waren. Im 2-Stichprobentest der Anteilswerte beider Gruppen zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz, auch die Erweiterung der Subgruppe führte zu keiner statistischen Signifikanz.

6 Literaturverzeichnis

- ACKERMAN, A. B. & MIHARA, I. 1985. Dysplasia, dysplastic melanocytes, dysplastic nevi, the dysplastic nevus syndrome, and the relation between dysplastic nevi and malignant melanomas. *Hum Pathol*, 16, 87-91.
- ACKERMAN, L. V. 1948. Malignant melanoma of the skin; clinical and pathologic analysis of 75 cases. *Am J Clin Pathol*, 18, 602-24.
- BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., SOONG, S. J., THOMPSON, J. F., ATKINS, M. B., BYRD, D. R., BUZAID, A. C., COCHRAN, A. J., COIT, D. G., DING, S., EGGERMONT, A. M., FLAHERTY, K. T., GIMOTTY, P. A., KIRKWOOD, J. M., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON, D. L., ROSS, M. I., SOBER, A. J. & SONDAK, V. K. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27, 6199-206.
- BASTIAN, B. C. 2014. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*, 9, 239-71.
- BAUER, J., CURTIN, J. A., PINKEL, D. & BASTIAN, B. C. 2007. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol*, 127, 179-82.
- BELLOWS, C. F., BELAFSKY, P., FORTGANG, I. S. & BEECH, D. J. 2001. Melanoma in African-Americans: trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades. *J Surg Oncol*, 78, 10-6.
- BENNETT, D. C. 2003. Human melanocyte senescence and melanoma susceptibility genes. *Oncogene*, 22, 3063-9.
- BLACK, R. J., BRAY, F., FERLAY, J. & PARKIN, D. M. 1997. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*, 33, 1075-107.
- BLACK, W. C. 1988. Residual dysplastic and other nevi in superficial spreading melanoma. Clinical correlations and association with sun damage. *Cancer*, 62, 163-73.
- BOX, N. F., WYETH, J. R., O'GORMAN, L. E., MARTIN, N. G. & STURM, R. A. 1997. Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Hum Mol Genet*, 6, 1891-7.
- BRENNER, M. & BERKING, C. 2010. [Principles of skin pigmentation. Biochemistry and regulation of melanogenesis]. *Hautarzt*, 61, 554-60.
- BRESLOW, A. 1970. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172, 902-8.

- CASTILLA, E. E., DA GRACA DUTRA, M. & ORIOLI-PARREIRAS, I. M. 1981. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol*, 104, 307-15.
- CLARK, W. H., JR., ELDER, D. E., GUERRY, D. T., EPSTEIN, M. N., GREENE, M. H. & VAN HORN, M. 1984. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*, 15, 1147-65.
- CLARK, W. H., JR., FROM, L., BERNARDINO, E. A. & MIHM, M. C. 1969. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 29, 705-27.
- COUPERUS, M. & RUCKER, R. C. 1954. Histopathological diagnosis of malignant melanoma. *AMA Arch Derm Syphilol*, 70, 199-216.
- DAMSKY, W. E. & BOSENBERG, M. 2017. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene*, 36, 5771-5792.
- DAVIES, H., BIGNELL, G. R., COX, C., STEPHENS, P., EDKINS, S., CLEGG, S., TEAGUE, J., WOFFENDIN, H., GARNETT, M. J., BOTTOMLEY, W., DAVIS, N., DICKS, E., EWING, R., FLOYD, Y., GRAY, K., HALL, S., HAWES, R., HUGHES, J., KOSMIDOU, V., MENZIES, A., MOULD, C., PARKER, A., STEVENS, C., WATT, S., HOOPER, S., WILSON, R., JAYATILAKE, H., GUSTERSON, B. A., COOPER, C., SHIPLEY, J., HARGRAVE, D., PRITCHARD-JONES, K., MAITLAND, N., CHENEVIX-TRENCH, G., RIGGINS, G. J., BIGNER, D. D., PALMIERI, G., COSSU, A., FLANAGAN, A., NICHOLSON, A., HO, J. W., LEUNG, S. Y., YUEN, S. T., WEBER, B. L., SEIGLER, H. F., DARROW, T. L., PATERSON, H., MARAIS, R., MARSHALL, C. J., WOOSTER, R., STRATTON, M. R. & FUTREAL, P. A. 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417, 949-54.
- DEBNIAK, T. 2004. Familial malignant melanoma - overview. *Hered Cancer Clin Pract*, 2, 123-9.
- EIGENTLER, T. K., MUHLENBEIN, C., FOLLMANN, M., SCHADENDORF, D. & GARBE, C. 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15, e1-e41.
- ELWOOD, J. M., GALLAGHER, R. P., HILL, G. B. & PEARSON, J. C. 1985. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure--the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer*, 35, 427-33.
- ERVIK, M., FERLAY, M. F. L., MERY L., SOERJOMATARAM, I., BRAY, F., 2016. Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. <http://gco.iarc.fr/today> (Zugriff am 02.06.2017)
- FARGNOLI, M. C., PIKE, K., PFEIFFER, R. M., TSANG, S., ROZENBLUM, E., MUNROE, D. J., GOLUBEVA, Y., CALISTA, D., SEIDENARI, S., MASSI, D., CARLI, P., BAUER, J., ELDER, D. E., BASTIAN, B. C., PERIS, K. & LANDI, M. T. 2008. MC1R variants increase risk of melanomas harboring BRAF mutations. *J Invest Dermatol*, 128, 2485-90.
- FITZPATRICK, T. B. & BREATHNACH, A. S. 1963. [the Epidermal Melanin Unit System]. *Dermatol Wochenschr*, 147, 481-9.

- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., ABENI, D., BOYLE, P. & MELCHI, C. F. 2005a. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*, 41, 28-44.
- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., PICCONI, O., BOYLE, P. & MELCHI, C. F. 2005b. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 41, 45-60.
- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., ZANETTI, R., MASINI, C., BOYLE, P. & MELCHI, C. F. 2005c. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*, 41, 2040-59.
- GARBE, C., BUTTNER, P., ELLWANGER, U., BROCKER, E. B., JUNG, E. G., ORFANOS, C. E., RASSNER, G. & WOLFF, H. H. 1995. [The Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology 1983-1993. Epidemiologic developments and current therapeutic management of malignant melanoma of the skin]. *Hautarzt*, 46, 683-92.
- GARBE, C. & ORFANOS, C. E. 1992. Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Pigment Cell Res*, Suppl 2, 285-94.
- GERSHENWALD, J. E., SCOLYER, R. A., HESS, K. R., SONDAK, V. K., LONG, G. V., ROSS, M. I., LAZAR, A. J., FARIES, M. B., KIRKWOOD, J. M., MCARTHUR, G. A., HAYDU, L. E., EGGERMONT, A. M. M., FLAHERTY, K. T., BALCH, C. M. & THOMPSON, J. F. 2017. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67, 472-492.
- GILES, G. G., MARKS, R. & FOLEY, P. 1988. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296, 13-7.
- GREEN, A., SISKIND, V. & GREEN, L. 1995. The incidence of melanocytic naevi in adolescent children in Queensland, Australia. *Melanoma Res*, 5, 155-60.
- HASTRUP, N., OSTERLIND, A., DRZEWIECKI, K. T. & HOU-JENSEN, K. 1991. The presence of dysplastic nevus remnants in malignant melanomas. A population-based study of 551 malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 13, 378-85.
- HAUSCHILD, A., EGBERTS, F., GARBE, C., BAUER, J., GRABBE, S., HAMM, H., KERL, H., REUSCH, M., ROMPEL, R., SCHLAEGER, M. & EXPERT GROUP "MELANOCYTIC, N. 2011. Melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges*, 9, 723-34.
- HIGGINS, H. W., 2ND, LEE, K. C., GALAN, A. & LEFFELL, D. J. 2015. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol*, 73, 181-90, quiz 191-2.
- HUNT, G., KYNE, S., ITO, S., WAKAMATSU, K., TODD, C. & THODY, A. 1995. Eumelanin and pheomelanin contents of human epidermis and cultured melanocytes. *Pigment Cell Res*, 8, 202-8.

- HUSSUSSIAN, C. J., STRUEWING, J. P., GOLDSTEIN, A. M., HIGGINS, P. A., ALLY, D. S., SHEAHAN, M. D., CLARK, W. H., JR., TUCKER, M. A. & DRACOPOLI, N. C. 1994. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet*, 8, 15-21.
- KAKAVAND, H., CRAINIC, O., LUM, T., O'TOOLE, S. A., KEFFORD, R. F., THOMPSON, J. F., WILMOTT, J. S., LONG, G. V. & SCOLYER, R. A. 2014. Concordant BRAFV600E mutation status in primary melanomas and associated naevi: implications for mutation testing of primary melanomas. *Pathology*, 46, 193-8.
- KANADA, K. N., MERIN, M. R., MUNDEN, A. & FRIEDLANDER, S. F. 2012. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*, 161, 240-5.
- KANITAKIS, J. 2002. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 12, 390-9; quiz 400-1.
- KATALINIC, A., EISEMANN, N. & WALDMANN, A. 2015. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 629-34.
- KITTLER, H., PEHAMBERGER, H., WOLFF, K. & BINDER, M. 2002. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*, 3, 159-65.
- KRENGEL, S., SCOPE, A., DUSZA, S. W., VONTHEIN, R. & MARGHOOB, A. A. 2013. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 68, 441-51.
- LANDI, M. T., BAUER, J., PFEIFFER, R. M., ELDER, D. E., HULLEY, B., MINGHETTI, P., CALISTA, D., KANETSKY, P. A., PINKEL, D. & BASTIAN, B. C. 2006. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science*, 313, 521-2.
- LANDI, M. T., KANETSKY, P. A., TSANG, S., GOLD, B., MUNROE, D., REBBECK, T., SWOYER, J., TERMINASSIAN, M., HEDAYATI, M., GROSSMAN, L., GOLDSTEIN, A. M., CALISTA, D. & PFEIFFER, R. M. 2005. MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *J Natl Cancer Inst*, 97, 998-1007.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registernummer: 032/0520L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am 21.06.2017)
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D.K., AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.2, 2019, AWMF Registernummer: 032/0240L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (Zugriff am 03.5.2020)
- MACKIE, R. M. 2000. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. *Clin Exp Dermatol*, 25, 471-5.

- MACKIE, R. M., ENGLISH, J., AITCHISON, T. C., FITZSIMONS, C. P. & WILSON, P. 1985. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol*, 113, 167-74.
- MARKS, R., DOREVITCH, A. P. & MASON, G. 1990. Do all melanomas come from "moles"? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol*, 31, 77-80.
- MCGOVERN, V. J., SHAW, H. M. & MILTON, G. W. 1985. Histogenesis of malignant melanoma with an adjacent component of the superficial spreading type. *Pathology*, 17, 251-4.
- MONTAGNA, W. & CARLISLE, K. 1991. The architecture of black and white facial skin. *J Am Acad Dermatol*, 24, 929-37.
- PALMER, J. S., DUFFY, D. L., BOX, N. F., AITKEN, J. F., O'GORMAN, L. E., GREEN, A. C., HAYWARD, N. K., MARTIN, N. G. & STURM, R. A. 2000. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet*, 66, 176-86.
- PAMPENA, R., KYRGIDIS, A., LALLAS, A., MOSCARELLA, E., ARGENZIANO, G. & LONGO, C. 2017. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*.
- POLLOCK, P. M., HARPER, U. L., HANSEN, K. S., YUDT, L. M., STARK, M., ROBBINS, C. M., MOSES, T. Y., HOSTETTER, G., WAGNER, U., KAKAREKA, J., SALEM, G., POHIDA, T., HEENAN, P., DURAY, P., KALLIONIEMI, O., HAYWARD, N. K., TRENT, J. M. & MELTZER, P. S. 2003. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*, 33, 19-20.
- POWELL, B. J., BARUAH, T., BERNSTEIN, N., BRAKE, K., MCKENZIE, R. H., MEREDITH, P. & PEDERSON, M. R. 2004. A first-principles density-functional calculation of the electronic and vibrational structure of the key melanin monomers. *J Chem Phys*, 120, 8608-15.
- PURDUE, M. P., FROM, L., ARMSTRONG, B. K., KRICKER, A., GALLAGHER, R. P., MCLAUGHLIN, J. R., KLAR, N. S., MARRETT, L. D., GENES, E. & MELANOMA STUDY, G. 2005. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 2015-22.
- ROBINSON, W. A., LEMON, M., ELEFANTY, A., HARRISON-SMITH, M., MARKHAM, N. & NORRIS, D. 1998. Human acquired naevi are clonal. *Melanoma Res*, 8, 499-503.
- SAGEBIEL, R. W. 1993. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol*, 100, 322S-325S.
- SCHAUMBURG-LEVER, G., METZLER, G. & KAISERLING, E. 1991. Ultrastructural localization of HMB-45 binding sites. *J Cutan Pathol*, 18, 432-5.
- SCHUCHTER, L., SCHULTZ, D. J., SYNNESTVEDT, M., TROCK, B. J., GUERRY, D., ELDER, D. E., ELENITSAS, R., CLARK, W. H. & HALPERN, A. C. 1996. A prognostic model for predicting

- 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med*, 125, 369-75.
- SHAIN, A. H. & BASTIAN, B. C. 2016. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*, 16, 345-58.
- SHAIN, A. H., YEH, I., KOVALYSHYN, I., SRIHARAN, A., TALEVICH, E., GAGNON, A., DUMMER, R., NORTH, J., PINCUS, L., RUBEN, B., RICKABY, W., D'ARRIGO, C., ROBSON, A. & BASTIAN, B. C. 2015. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*, 373, 1926-36.
- SHEFFIELD, M. V., YEE, H., DORVAULT, C. C., WEILBAECHER, K. N., ELTOUM, I. A., SIEGAL, G. P., FISHER, D. E. & CHHIENG, D. C. 2002. Comparison of five antibodies as markers in the diagnosis of melanoma in cytologic preparations. *Am J Clin Pathol*, 118, 930-6.
- SKENDER-KALNENAS, T. M., ENGLISH, D. R. & HEENAN, P. J. 1995. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol*, 33, 1000-7.
- STANTE, M., CARLI, P., MASSI, D. & DE GIORGI, V. 2003. Dermoscopic features of naevus-associated melanoma. *Clin Exp Dermatol*, 28, 476-80.
- STOLZ, W., SCHMOECKEL, C., LANDTHALER, M. & BRAUN-FALCO, O. 1989. Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer*, 63, 550-5.
- THOMAS, N. E., BERWICK, M. & CORDEIRO-STONE, M. 2006. Could BRAF mutations in melanocytic lesions arise from DNA damage induced by ultraviolet radiation? *J Invest Dermatol*, 126, 1693-6.
- THOMPSON, J. F., SOONG, S. J., BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., DING, S., COIT, D. G., FLAHERTY, K. T., GIMOTTY, P. A., JOHNSON, T., JOHNSON, M. M., LEONG, S. P., ROSS, M. I., BYRD, D. R., CASCINELLI, N., COCHRAN, A. J., EGGERMONT, A. M., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON, D. L. & SONDAK, V. K. 2011. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 29, 2199-205.
- TRONNIER, M. 2005. *Melanozytäre Nävi in Braun-Falco Dermatologie und Venerologie 5. Auflage* Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- VALVERDE, P., HEALY, E., JACKSON, I., REES, J. L. & THODY, A. J. 1995. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet*, 11, 328-30.
- VENNEGOOR, C., HAGEMAN, P., VAN NOUHUIJS, H., RUITER, D. J., CALAFAT, J., RINGENS, P. J. & RUMKE, P. 1988. A monoclonal antibody specific for cells of the melanocyte lineage. *Am J Pathol*, 130, 179-92.
- WENCZL, E., VAN DER SCHANS, G. P., ROZA, L., KOLB, R. M., TIMMERMAN, A. J., SMIT, N. P., PAVEL, S. & SCHOTHORST, A. A. 1998. (Pheo)melanin photosensitizes UVA-induced DNA damage in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol*, 111, 678-82.

- WU, S., HAN, J., LADEN, F. & QURESHI, A. A. 2014. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23, 1080-9.
- YAZDI, A. S., PALMEDO, G., FLAIG, M. J., PUCHTA, U., RECKWERTH, A., RÜTTEN, A., MENTZEL, T., HÜGEL, H., HANTSCHKE, M., SCHMID-WENDTNER, M. H., KUTZNER, H. & SANDER, C. A. 2003. Mutations of the BRAF gene in benign and malignant melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*, 121, 1160-2.
- YEH, I., VON DEIMLING, A. & BASTIAN, B. C. 2013. Clonal BRAF mutations in melanocytic nevi and initiating role of BRAF in melanocytic neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 105, 917-9.
- YUAN, X. H. & JIN, Z. H. 2017. Paracrine regulation of melanogenesis. *Br J Dermatol*.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Nävus-assoziiertes Melanom	25
Abbildung 2: Vergleich zwischen Gesamtkollektiv und Patientenkollektiv	29
Abbildung 3: NZN-Lage seitlich des Melanoms	31
Abbildung 4: NZN-Lage unterhalb des Melanoms	31
Abbildung 5: Vergleich der T-Stadien-Wechsel durch Messung der TD+NZN zwischen Gesamtkollektiv und der Subgruppe von Patienten mit Tumorprogress	37
Abbildung 6: Vergleich der T-Stadien-Wechsler durch TD+NZN zwischen dem Patientenkollektiv und der erweiterten Subgruppe von Patienten mit Tumorprogress	40

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Kriterien für die Diagnose eines atypischen melanozytären Nävus und die ABCD-Regel für die klinische Diagnose eines malignen Melanoms (Hauschild et al., 2011).....	4
Tabelle 2:	Histologische Kriterien für die Diagnose eines atypischen (dysplastischen) melanozytären Nävus (Hauschild et al., 2011).....	4
Tabelle 3:	Klinisch-histopathologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 – 1995 (n = 30.015) (Garbe et al., 1995)	6
Tabelle 4:	Einteilung der Level nach Clark (Clark et al., 1969).....	13
Tabelle 5:	T-Klassifikation des Primärtumors bei malignen Melanomen (Gershenwald et al., 2017).....	14
Tabelle 6:	N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (Gershenwald et al., 2017).....	15
Tabelle 7:	M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (Gershenwald et al., 2017).....	16
Tabelle 8:	AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms (Gershenwald et al., 2017).....	16
Tabelle 9:	Demographie von allen Patienten mit Nävus-assoziierten Melanomen im Zeitraum 1. Januar 2002 – 31. Dezember 2007 im Melanomregister und dem in die Studie eingeschlossenen Kollektiv	28
Tabelle 10:	Mittelwerte der Tumordicken nach einzelnen T-Stadien	32
Tabelle 11:	Anzahl der T-Stadien in Abhängigkeit der Messmethode	32
Tabelle 12:	Anzahl der Patienten, bei denen es durch Mitmessen des NZN zu einem Stadienwechsel kam	33
Tabelle 13:	Anzahl der AJCC-Stadien bei Diagnosestellung abhängig davon, ob das Melanom mit oder ohne NZN gemessen wurde	33

Tabelle 14:	Anzahl der AJCC-Stadienwechsel durch Mitmessen des NZN.....	34
Tabelle 15:	Vergleich der Mittelwerte der Tumordicken nach AJCC- Stadien bei Erstdiagnose	34
Tabelle 16:	Patienten mit Wechsel des AJCC-Stadiums im Nachsorgezeitraum und Wechsel im T-Stadium.....	36
Tabelle 17:	Vergleich des Anteilswertes der Subgruppe der NZN- assoziierten Melanome mit Tumorprogress mit dem Anteilswert des gesamten Patientenkollektivs.....	38
Tabelle 18:	Patienten mit Wechsel des AJCC-Stadiums im Nachsorgezeitraum und Wechsel im T-Stadium in den Jahren 2008 bis 2012.....	39
Tabelle 19:	Vergleich der Anteilswerte der erweiterten Subgruppe der NZN-assoziierten Melanome mit Tumorprogress mit allen in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	41

9 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitäts-Hautklinikum Tübingen unter Betreuung von Herr Professor Dr. med. Amir Yazdi durchgeführt.

Herr Professor Dr. med. Amir Yazdi hat die Studie konzipiert, das Manuskript korrigiert und das Votum der Ethikkommission eingeholt.

Die Daten und das histologische Gewebe wurden von der Universitäts-Hautklinik Tübingen zur Verfügung gestellt.

Die Daten-Recherche, Archivarbeit und histopathologische Messung erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung von Olga Achtziger eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig nach Anleitung durch Herrn Professor Dr. med. Amir Yazdi verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, der 26.07.2020

Jonas Ali

10 Danksagung

Zu allererst möchte ich meinem Betreuer Amir Yazdi für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Überlassung des interessanten Themas und die stete Unterstützung während aller Stadien dieser Arbeit danken.

Ich danke zudem Herrn Professor Christian Sander für die Vermittlung zu Amir Yazdi und damit zu dieser Dissertation.

Weiterhin gilt Dank meiner Familie, welche mich nicht nur unterstützend durch diese Arbeit, sondern durch mein gesamtes Studium begleitet hat.